

절제 불가능한 식도암의 근치적 항암화학방사선치료의 성적

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 방사선종양학과*, 종양내과[†], 소화기내과[‡], 흉부외과[§]

노오규* · 제형욱* · 김성배[†] · 이진혁[‡] · 박승일[§] · 이상욱* · 송시열* · 안승도* · 최은경* · 김종훈*

목적: 절제 불가능한 식도암에서의 근치적 동시항암화학방사선치료의 치료 성과와 재발 양상에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1994년 2월부터 2002년 12월까지 서울아산병원에서 절제불가능한 국소진행된 식도암으로 진단 받거나 내과적으로 수술이 불가능한 식도암으로 진단 받은 후 근치적 목적의 동시항암화학방사선치료를 시행 받은 168명을 대상으로 하였다. 방사선치료는 원발병소와 종격동, 그리고 원발병소와 림프절 전이의 위치에 따라 쇄골 상부림프절과 복강림프절을 포함하여 42~46 Gy의 외부방사선을 조사하였고, 이후 원발병소와 림프절 전이 부위에는 54~66 Gy까지 추가 조사하였다. 분할조사 방법은 분할조사선량 1.8~2 Gy씩 1일 1회 조사하거나, 1.2 Gy씩 1일 2회 조사하였다. 고선량을관내방사선치료를 실시하는 경우에는 Ir-192를 이용한 고선량을 방식으로 3 Gy씩 3~4회 시행하였다. 항암치료는 5-FU와 cisplatin을 이용하여 동시항암화학방사선치료(5-FU 1,000 mg/m²/day, days 2~6, 30~34, cisplatin 60 mg/m²/day, days 1, 29)를 2주기 시행하고 방사선치료 후에 2 주기를 추가하여 시행하였다.

결과: 분석 가능한 환자는 160명 이었으며, 추적관찰 기간은 1개월에서 149개월(중앙값 10개월)이었다. 환자의 AJCC 병기는 I, II, III, IV 기가 각각 5명(3.1%), 38명(23.8%), 68명(42.5%), 49명(30.6%)이었다. 26명(16.3%)의 환자에서는 9~12 Gy의 추가 관내방사선치료를 시행하였다. 관내방사선치료를 포함하여 총 40 Gy 이상 조사받은 144명의 환자에서 외부 방사선조사량의 범위는 44.4~66 Gy (중앙값 59.4)이었고, 총 방사선 조사량의 범위는 44.4~72 Gy (중앙값 60)이었다. 분석가능한 160명의 환자 중에서 101명(63.1%)에서 재발하였으며, 재발 양상으로는 국소 재발이 20명(12.5%), 지속적 병변 또는 국소 진행이 61명(38.1%), 원격전이가 15명(9.4%), 국소재발과 원격전이가 함께 있는 경우가 5명(3.1%)이었다. 전체 환자의 중앙생존기간은 11.1개월이었고, 2년 및 5년 전체생존율은 각각 31.8%, 14.2%이었다. 중앙무병 생존기간은 10.4개월이었고, 2년 및 5년 무병생존율은 각각 29.0%, 22.7%이었다. 항암화학방사선치료 후에 중앙 반응 및 림프절 병기만이 전체생존율에 유의하게 영향을 미치는 예후인자였다. 방사선 조사량(≥50 Gy vs. <50 Gy), 관내방사선치료의 추가 유무, 분할조사(1회/day vs. 2회/day)에 따른 전체 생존율 및 무병생존율에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

결론: 식도암에서 근치적 동시 항암화학방사선치료의 성적은 다른 연구 결과와 유사한 결과를 보였다. 동시 항암화학 방사선치료 후의 주된 재발 양상은 국소 재발이었다. 방사선 조사량의 증가(≥50 Gy), 고선량을관내방사선치료 및 과분할조사법의 시행은 치료 성적을 향상시키지 못하였다.

핵심용어: 식도암, 방사선치료, 항암화학방사선치료, 생존율, 재발 양상

서론

전통적으로 식도암에서 수술적 절제가 가능한 경우 수

술을 우선적으로 시행하며, 수술적 절제가 불가능하거나 내과적으로 수술이 불가능한 경우 방사선치료를 시행하고 있다. 이로 인해 방사선치료의 일반적 성적은 수술적 절제보다 좋지 못한 것으로 알려져 있지만 절제 가능한 식도암 환자에서 방사선치료 단독 또는 수술적 절제 단독의 치료 성적은 모두 10~20%의 5년 생존율을 보여 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.^{1,2)} 이러한 불량한 성적을 향상시키기 위한 방법으로 방사선치료와 동시에 항암화학요법이

이 논문은 2008년 8월 1일 접수하여 2008년 9월 10일 채택되었음.
 책임저자: 김종훈, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학과
 Tel: 02)3010-4434, Fax: 02)486-7258
 E-mail: jhkim2@amc.seoul.kr

시도되었고, 전향적 무작위 연구인 RTOG 85-01과 EST-1282에서 방사선치료 단독에 비해 항암화학방사선치료의 성적이 우수한 것으로 보고된 바 있다.^{3,4)} 이들 연구에서 항암화학방사선치료를 시행한 군의 중앙생존기간은 15개월 내외였으며, 이는 다른 3상 연구의 수술적 절제를 시행한 군과 비슷한 성적이다.^{5,6)} 아직까지 근치적 항암화학방사선치료와 수술적 절제 단독의 치료 성적을 비교한 3상 연구는 발표된 것이 없지만, 근치적 목적의 항암화학방사선치료도 절제 가능한 국소 진행성 식도암의 초기 치료 중의 하나로 추천되고 있다.⁷⁾ 특별히 절제 불가능하거나 내과적으로 수술이 불가능한 식도암에 있어서 항암화학방사선치료는 완치를 목적으로 시행할 수 있는 유일한 방법이다. 그러나 대부분의 연구가 절제 가능한 환자들을 대상으로 하고 있어 이러한 환자 군의 치료 성적에 대한 보고가 드문 실정이다. 따라서 저자들은 절제 불가능한 국소 진행성 식도암 환자에서 근치적 목적의 항암화학방사선치료의 성적과 합병증 및 재발 양상 등에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1994년 2월부터 2002년 12월까지 서울아산병원에서 절제 불가능한 국소진행성 식도암으로 진단 받거나 내과적으로 수술이 불가능하거나 수술을 거부하여 근치적 항암화학방사선치료를 받은 168명을 대상으로 하였다. 절제 불가능한 식도암에는 경부 식도암, 주변 장기의 침윤 및 쇄골상 림프절(supraclavicular lymph node), 경부 림프절(cervical lymph node) 그리고 복강 림프절(celiac node) 및 좌위 림프절(left gastric node)을 제외한 복부 림프절(abdominal lymph node)의 전이가 있는 경우로 정의하였다.

병기 결정을 위한 검사로는 흉부방사선촬영, 식도조영술, 식도내시경, 흉부 및 복부 전산화 단층촬영, 골스캔을 시행하였다. 내시경 초음파(endoscopic ultrasound)와 펠트스캔(FDG-PET)은 본 기관에서 시행 가능하게 된 시점부터 각각 34명, 29명에서 시행하였다.

방사선치료는 15 MV X-선을 이용하여 외부방사선치료를 시행한 후 Ir-192를 이용한 고선량률관내방사선치료 장비(high dose rate remote afterloading system: microSELECTRON, Nucletron International B.V.)를 사용하여 관내방사선치료를 선택적으로 시행하였으며, 치료 결과 중간 분석 후 1999년 1월부터는 근접치료는 더 이상 시행하지 않았다. 외부 방사선치료는 초기표적용적(initial target volume)에 42~46 Gy의 방사선을 전후면 대향조사로 조사하였다. 이후 조사야를 축소하여 3차원입체방사선치료로 10~12 Gy를 추

가로 조사하였다. 3차원입체방사선치료는 일반적으로 3개의 방사선조사영역(15 MV X-ray; anterior field, two posterior oblique fields)을 사용하여 시행하였고, 분할선량 1.8~2 Gy 또는 1.2 Gy를 계획용표적체에 처방하였다. 1999년 12월까지 과분할조사 방식으로 1.2 Gy를 1일 2회 조사하였고, 이후 과분할조사 대신 1.8~2 Gy를 1일 1회, 주 5일 간 시행하였다.

초기 임상표적체적(clinical target volume, CTV)은 육안적 종양체적(gross tumor volume, GTV)에 상하로는 5 cm, 둘레로는 1 cm을 확장하고, 이에 주변 종격동 림프절 범위를 포함하여 정의하였다. 육안적종양체적의 일부라도 기관분기부(carina) 상부에 위치하거나 쇄골상 림프절(supraclavicular lymph node)의 전이가 의심되는 경우에는 양측 쇄골상와(supraclavicular fossa)를 포함시켰고, 원발병소가 위-식도 연결 부위에 가까운 경우 또는 복강 림프절(celiac lymph node)의 전이가 있을 경우에는 복강 동맥(celiac artery) 주위까지 포함시켰다. 추가 조사야는 육안적종양체적에서 모든 방향으로 1 cm을 추가하여 정의하였다(Fig. 1). 고선량률관내방사선치료는 선원의 중심으로부터 1 cm에 3 Gy의 일회선량으로 주 2회씩 총 3~4회 조사하였다.

항암화학요법은 cisplatin과 5-FU를 이용하여 방사선치료와 함께 1주기를 4주로 하여 처음 2주기는 방사선치료와 동시에 시행하였고, 다음 2주기는 방사선치료 후에 시행하였다. Cisplatin은 60 mg/m²의 용량으로 각 주기 첫째 날에 정맥내 주사로 투여하였고, 5-FU는 1,000 mg/m²/day의 용량으로 각 주기 2일부터 6일까지 5일간 지속적으로 정주하였다.

치료에 대한 반응은 방사선치료의 종료 후 3~4주 시점에서 임상적인 증상 완화 및 식도내시경, 생검, 식도조영술 및 전산화단층촬영을 이용하여 평가하였다. 완전 관해는 내시경이나 영상의학적 검사상 종양의 완전 소실로 정의하였고, 부분 관해는 내시경이나 영상의학적 검사상 종양

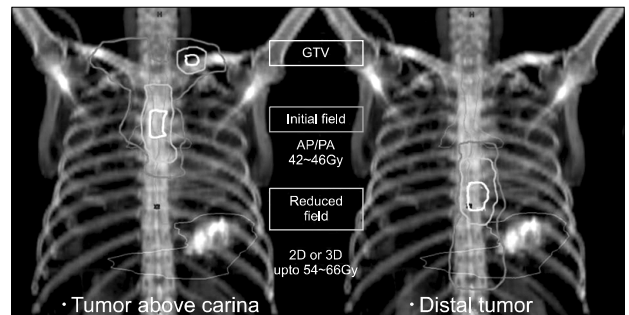


Fig. 1. Radiation field.

크기가 50% 이상 감소한 경우로 정의하였다.

생존기간은 방사선치료 종료일을 기준으로 Kaplan-Meier 법을 이용하여 계산하였고, Cox proportional hazard model 을 이용한 다변량 분석을 통해 예후 인자를 평가하였다. 치료 방법에 따른 반응률, 재발률 등의 비교에는 Chi-square 검정을 이용하였다. 통계 처리는 SPSS (version 12, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였으며, 유의 수준은 0.05 이내로 정하였다. 추적 조사 기간은 1개월에서 149개월이었으며, 중앙값은 10개월이었다.

결 과

1. 환자의 임상적 특성

총 168명의 식도암 환자가 근치적 목적의 항암화학방사

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics	No. of patients (%)
Age, years	
Range	41~83
Median	63
Sex	
Male	156 (97.5)
Female	4 (2.5)
ECOG PS*	
1	147 (91.9)
2	13 (8.1)
Site	
Cervical/upper thoracic	35 (21.9)
Mid thoracic	87 (54.4)
Lower thoracic/abdominal	38 (23.7)
T stage	
T1	13 (8.1)
T2	31 (19.4)
T3	69 (43.1)
T4	47 (29.4)
N stage	
N0	46 (28.8)
N1	114 (71.2)
M stage	
M0	112 (70.0)
M1	48 (30.0)
AJCC Stage	
I	5 (3.1)
II	38 (23.8)
III	68 (42.5)
IV	49 (30.6)

*ECOG performance status

Table 2. Radiation Dose

Radiation dose	Median (Gy)	Range
Total dose	60.0	44.4~81.0
External RT only	58.4	44.4~66.0
External RT + BT*	69.0	54.0~81.0

*brachytherapy

선치료를 받았으며, 이들 중 160명이 분석 가능하였다. 환자들의 나이는 41~83세(중앙값: 63)이었으며, 147명(92%)에서 ECOG 활동도가 1이었고 활동도가 2를 초과하는 경우는 없었다. AJCC TNM 병기에서 림프절 양성인 환자가 114명(71%)이었으며, 3기 및 4기인 환자가 70% 이상 차지하고 있었다(Table 1). 외과적으로 수술이 불가능한 환자는 107명(67%)이었고, 고령 또는 내과적 질환으로 인해 수술이 불가능한 환자는 53명(33%)이었다. 모든 환자에서 병리 소견상 편평상피세포암으로 진단되었다.

2. 치료의 순응도

고선량률관내방사선치료를 포함하여 총 40 Gy 이상의 방사선을 조사받은 환자가 144명으로서 전체 순응도는 90.0%였고, 이들의 중앙값은 60.0 Gy(범위 44.4~81.0)이었다. 외부방사선치료만 시행 받은 환자 군의 총방사선 조사량의 중앙값은 58.4 Gy 이었고, 외부방사선치료와 함께 고선량률관내방사선치료까지 시행한 환자의 경우에는 69.0 Gy이었다(Table 2). 분할조사방식으로는 1.2 Gy의 일회선량으로 1일 2회로 조사받은 환자가 84명(52.5%)이었고, 1.8~2.0 Gy의 일회선량으로 1일 1회 조사받은 환자가 76명(47.5%)이었다. 항암화학요법의 경우 계획된 4주기를 모두 시행 받은 환자는 69명(43.1%)이었다(Table 3).

Table 3. Compliance of Chemoradiation

Radiation therapy	No. of patients (%)
Completion of radiation therapy	
Complete (≥40 Gy)	144 (90.0)
Incomplete (<40 Gy)	16 (10.0)
Reason of incomplete radiotherapy	
Refusal	8
Disease progression	4
Medical problem	4
Chemotherapy	
0 cycle	19 (11.9)
1 cycle	31 (19.4)
2 cycles	37 (23.1)
3 cycles	4 (2.5)
4 cycles	68 (43.1)

Table 4. Clinical Response

	No. of patients	(%)
Complete remission	59	(45.0)
Partial response	56	(42.7)
No response	12	(9.2)
Progression	4	(3.1)

3. 치료에 대한 임상적 반응도

방사선치료 종료 한달 후에 임상적 반응을 평가해 보았을 때 160명 가운데 131명에서 평가가 가능하였으며, 완전 관해 및 부분 관해가 각각 59명(45.0%), 56명(42.7%)이었고, 무반응 및 진행이 각각 12명(9.2%), 4명(3.1%)이었다 (Table 4). 방사선량에 따른 관해 정도를 보면 외부조사선량 기준으로 50 Gy 미만의 선량을 받은 환자의 반응률은 91.3%, 50 Gy 이상을 받은 환자의 반응률은 87.7%로 통계적인 차이는 없었다($p=0.73$). 50 Gy 이상 조사받은 환자 가운데 고선량관내방사선치료를 받은 환자의 반응률은 91.7%로 근접치료를 받지 않은 환자의 85.7%보다 높았지만 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($p=0.73$). 방사선 분할 방식에 따른 반응률을 50 Gy 이상 받은 환자에서 살

펴 보았을 때, 1.2 Gy를 1일 2회 조사한 다분할 조사군의 경우 84.3%, 통상적인 1.8~2 Gy의 치료시 89.5%의 반응률을 나타내어 분할조사방식에 따른 차이 역시 관찰되지 않았다($p=0.56$). 병기에 따른 반응률을 보았을 때, AJCC stage I의 경우 100%, stage II 96.9%, stage III 83.6%, 그리고 stage IV의 경우 85.0%의 반응률을 보였고 이들간의 통계적 차이는 없었다.

완전 및 부분 관해를 보인 115명의 환자 중에서 추적 관찰 기간 중 더 이상의 진행 및 재발 없이 안정된 상태를 유지한 국소 무진행 상태(local progression free state)인 환자가 2년 경과시 32명(27.8%), 5년 경과시 11명(9.6%)이었다.

4. 재발 양상

분석가능한 160명의 환자 중에서 101명(63.1%)에서 재발이 관찰되었으며, 원발병소가 지속적으로 잔존한 경우가 61명(38.1%), 완전 관해 후 국소 재발한 경우가 20명(12.5%)으로, 이 둘을 합친 국소 실패가 81명(50.6%)으로 주된 실패 양상이었다. 원격 재발만 있는 경우는 15명(9.4%), 국소 및 원격 재발이 모두 있는 경우가 5명(3.1%)이었다(Fig. 2). 국소 재발 가운데 1명을 제외한 모든 재발이 조사야 내 재발이었다.

방사선량과 국소재발과의 관계를 살펴보면, 40 Gy 이상의 방사선을 조사받은 환자 가운데 50 Gy 이상 조사 받은 군과 50 Gy 미만을 조사받은 군의 재발률은 각각 71%, 52%이었고 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.13$). 하루 2회 분할 조사를 시행한 군에는 국소 재발률이 63%, 하루 1회 조사한 군에서는 72%이었고($p=0.26$), 고선량관내방사선치료 시행한 군과 그렇지 않은 군의 국소 재발률은 각각 52%, 71% 이었다($p=0.10$).

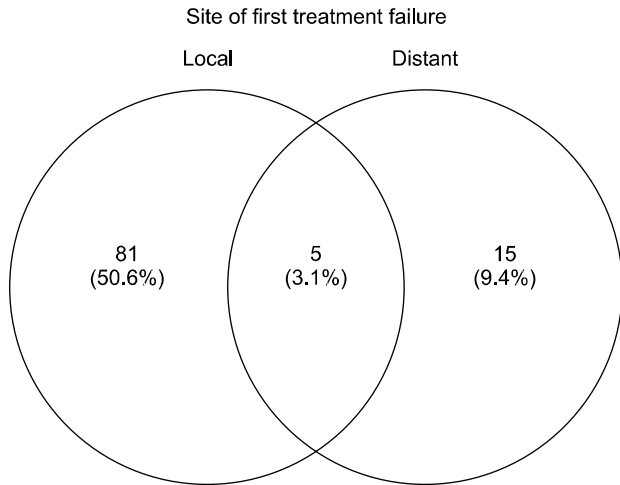


Fig. 2. Patterns of failure.

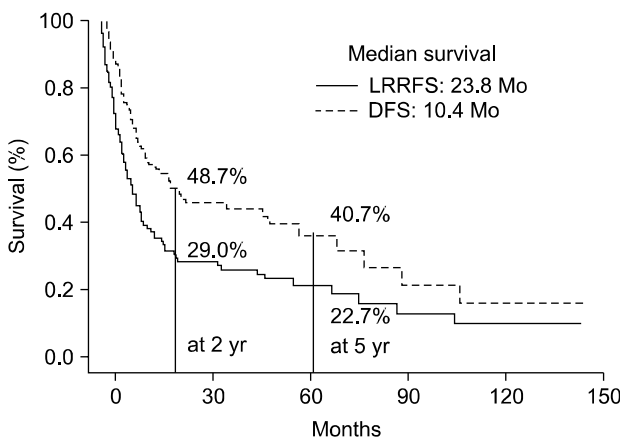


Fig. 3. Disease free survival and loco-regional relapse free survival.

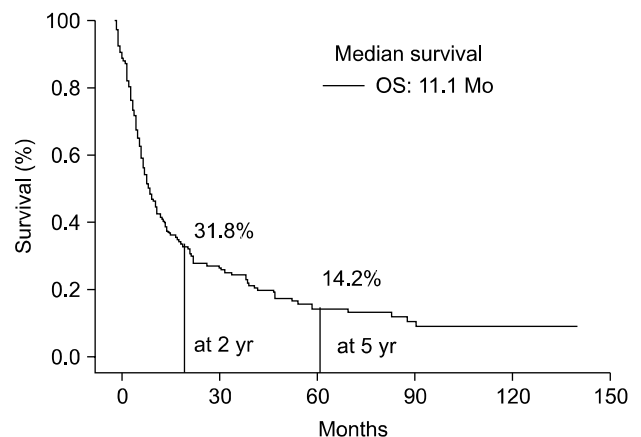


Fig. 4. Overall survival.

5. 생존율 및 예후 인자

전체 환자의 2년 및 5년 생존율은 각각 31.8%, 14.2%이었고, 2년 및 5년 무병 생존율은 각각 29.0%, 22.7%이었다. 국소 무재발 생존율(locoregional relapse free survival)은 2년에서 48.7%, 5년에서 40.7%이었다. 전체환자의 중앙생존기간은 11.1개월이었으며, 중앙무병생존기간은 10.4개월이었다(Fig. 3, 4). 가능한 예후 인자에 대한 다변량 분석을 시행하였을 때 AJCC 병기, 총방사선 조사량(<50 Gy vs. ≥50 Gy), 관내방사선치료의 시행 여부, 방사선조사방식(qd. vs. bid.)은 생존율에 유의한 영향을 미치지 못하였다. 림프절 병기는 전체 생존율에 유의한 영향을 끼치는 인자였고(p=0.03), 절제가능성 여부는 생존율에 영향을 미치는 경향을 나타내었으며(p=0.06), 종양 반응은 모든 생존율에 영향을 미치는 인자로 나타났다(p<0.01) (Table 5).

6. 만성 합병증

만성 합병증으로 식도 협착이 22명(13.8%)에서 발생하였고, 이 중에서 7명(4.4%)은 풍선확장술을 시행받았으며, 15명(9.4%)에서는 스텐트를 삽입하였다. 기관식도누공은 8명(5.0%)에서 발생하였다(Table 6). 풍선확장술을 처음 시행 받은 시기는 치료 종료 후 1개월부터 17개월까지 분포하였으며(중앙값 5개월), 평균 2.3회의 풍선확장술을 시행하였다. 스텐트를 삽입한 환자의 경우 평균 0.5회의 풍선확장술을 시행한 후 스텐트가 삽입되었으며 최소 삽입시기는 방

사선치료 종료 후 1개월부터 12개월까지 분포하였다.

식도 협착 및 기관식도누공의 만성합병증 발생률을 방사선 조사량에 따라 살펴 보면, 50 Gy 이상 시행 받은 환자에서 24%, 40 Gy 이상에서 50 Gy 미만을 조사받은 환자에서 7%로 나타나, 방사선 조사량이 높을수록 합병증의 발생률이 높은 경향을 보였다(p=0.072). 또한 관내방사선치료를 시행한 경우(25% vs. 19%, p=0.50) 및 과분할조사를 시행한 경우(22% vs. 18%, p=0.58)가 합병증발생률이 약간 높았으나 통계학적 차이는 없었다.

기관식도누공이 발생한 8명의 환자 모두가 50 Gy 이상 조사받았고, 이들의 총 방사선 조사량의 중앙값은 60 Gy (range 50.4~66)이었다. 관내방사선치료 및 과분할조사의 시행 여부와 기관식도누공의 발생과는 관련이 없었다.

고안 및 결론

식도암의 근치적 방사선치료의 주된 실패양상은 국소 재발이다. 동시항암화학방사선치료의 근간이 되는 RTOG 85-01 연구에서의 방사선치료 단독군과 항암화학방사선치료군의 국소재발률은 각각 68%와 45%로 나타나 동시항암화학요법이 방사선치료의 민감제로 작용하여 국소재발을 감소시킨 것은 사실이나, 여전히 개선의 여지가 있는 높은 수치였다.^{3,8)} 본 연구에서의 주된 실패 양상은 국소 재발로 53.7%의 환자에서 나타났다. 이러한 수치는 RTOG-8501 연구의 절제가능한 식도암의 방사선 단독 치료군 보다는 낮고, 항암화학방사선치료군 보다는 높은 수준이다. 그러나 본 연구의 대상이 절제 불가능한 국소 진행성 식도암 환자가 대부분임을 감안하면 통상적인 근치적 항암화학방사선치료의 국소 재발률과 비슷한 것으로 생각된다. 비록 항암화학방사선치료가 국소 재발률을 감소시켰음에도 불구하고 RTOG-8501의 45%나 본 연구의 53.7%는 여전히 높은 수준이다. 이러한 높은 국소 재발을 낮추기 위한 방법으로 방사선 조사량을 높이는 방법이 사용될 수 있다. 그러나 본 연구에서는 총 방사선조사량(<50 Gy vs. ≥50 Gy)에

Table 5. Prognostic Factors in Survival by Multivariate Analysis

		No. of patients	p-value		
			OS*	DFS [†]	LRRFS [‡]
Radiation dose	<50 Gy	41			
	≥50 Gy	119	0.15	0.13	0.06
Response	Yes	115			
	No	16	<0.01	<0.01	<0.01
T-stage	<T4	113			
	T4	47	0.20	0.45	0.43
N-stage	N0	46			
	N1	114	0.03	0.13	0.68
Brachytherapy	Yes	26			
	No	134	0.76	0.34	0.47
Resetability	Yes	53			
	No	107	0.06	0.18	0.73
Fractionation	QD	76			
	BID	85	0.35	0.71	0.45

*overall survival, [†]disease free survival, [‡]loco-regional relapse free survival

Table 6. Complications

	No. of patients (%)	
	Stricture	T-E fistula*
Grade 3	7 (4.4)	0 (0)
Grade 4	15 (9.4)	8 (5.0)
Total	22 (13.8)	8 (5.0)

*tracheo-esophageal fistula

따른 국소 재발의 차이는 없었고(52% vs. 71%, $p=0.13$), 관내방사선치료의 시행 유무에 따라서도 차이를 보이지 않았다(52% vs. 71%, $p=0.10$). 오히려 총 방사선조사량이 50 Gy 이상인 경우에서만 치명적인 만성 합병증인 기관식도 누공이 발생하였다. 이는 방사선 조사량의 증가가 방사선 치료로 인한 합병증을 증가시키는 경향만 보이고 국소재발률의 감소에는 효과가 없다는 것을 의미한다. 이와 같은 현상은 문헌상에 나타난 바와 같은 결과이다. RTOG 90-12 (INT 0112) 연구에서는 RTOG 85-01 연구에 비해, 신보강화학요법(neoadjuvant chemotherapy)과 함께 방사선 조사량을 50 Gy에서 64.8 Gy로 증가시킨 항암화학방사선치료를 시행하였다.⁹⁾ 이 연구에서 국소재발률은 39%로 별다른 개선을 보이지 못한 반면 오히려 치료와 연관된 사망률이 9%로 높게 나타났다. 또 다른 연구인 RTOG 92-07에서는 RTOG 85-01의 항암화학방사선치료에 관내방사선치료를 추가로 시행하였으나¹⁰⁾ 이 연구에서도 방사선량의 증가에 따른 국소재발률의 감소는 없었고, 치료와 연관된 사망률이 10%에 이르렀다. 다른 3상 연구인 RTOG 94-05 (INT 0123)에서는 50.4 Gy와 64 Gy의 항암화학방사선치료를 비교하였으나, 국소 재발은 각각 51%와 55%로 큰 차이가 없었고 오히려 부작용만 증가하였다.¹¹⁾ 따라서 현재까지는 방사선조사량의 증가나 항암화학요법의 강화와 같은 방법 들로는 국소 재발률을 감소시키는데 한계가 있는 것으로 생각된다. 이러한 한계를 극복하기 위한 방법으로 구제수술(salvage operation)이 시도되고 있으며, 이러한 연구에서 국소 재발률이 30% 정도로 낮출 수 있었다고 보고하였다.¹²⁾ 실제로 항암화학방사선치료 이후에 구제 수술의 여부에 따른 치료 성적에 대한 연구 중 Stahl 등⁶⁾의 German trial에서는 항암화학방사선치료를 시행한 후에 수술을 시행한 경우가 근치적 목적의 항암화학방사선치료를 시행하는 것보다 통계적으로 유의하게 국소 조절률이 높은 것으로 나타났으며(2년 국소무진행 생존율, 64.3% vs. 40.7%, $p=0.003$), Bedenne 등¹³⁾의 FFCO 9102 연구에서는 항암화학 방사선치료 후 수술을 시행한 경우가 항암화학방사선치료만 시행한 경우에서 더 낮은 국소재발률을 보였다(33.6% vs. 43.0%, $p=0.0014$). 그러나 두 연구에서는 국소재발의 감소가 생존율의 향상까지는 이어지지 않는 것으로 나타났으며, 본 연구에서와 같은 절제 불가능한 식도암 환자의 경우에는 구제 수술의 적용이 힘들 것으로 생각된다.

본 연구에서는 84명(52.5%)에서 과분할방사선치료가 시행되었다. 통상분할방사선치료에 비해 과분할방사선치료의 생물학적인 이점으로 생각할 수 있는 것은 정상조직의 후기 합병증을 낮추어 주며, 전체적인 방사선 조사량을 높

여주어 종양의 국소제어를 높여 주는 것이다. 또한 치료 기간의 단축으로 종양의 재증식(repopulation)을 억제하는 장점이 있다. 그러나 급성 합병증의 경우에는 통상분할방사선치료보다 증가할 수 있는 단점도 있을 수 있다. 본 연구에서는 과분할방사선치료를 시행한 환자들과 통상분할방사선치료를 시행한 환자에서 반응률(response rate)은 각각 84.3%, 89.5%로 차이가 없었고, 국소재발률에서도 각각 63.2%, 72.9%로 통계학적 차이가 없었으며, 전체 생존율도 차이가 없었다. 이러한 결과를 볼 때 과분할방사선치료의 이론적 이득이 임상적으로는 거의 관찰되지 않을 정도로 미미하거나, 방사선 식도염과 같은 급성 합병증의 증가와 이로 인한 치료의 중단 등으로 이러한 이득이 상쇄되었을 가능성이 있다. 본 연구에서는 급성 합병증에 대한 평가가 어려워 이를 확인할 수는 없었으나 두 군간에 항암화학요법과 방사선치료의 순응도를 비교해 볼 수 있었다. 방사선 치료의 경우 40 Gy 미만을 조사받은 환자는 과분할방사선 치료와 통상분할방사선치료에서 각각 7.1%, 13.2%이었고, 항암치료의 경우 1 주기 이하로 시행 받은 환자는 각각 31.2%, 33.5%로 큰 차이가 없었다. 이로 미루어 치료를 중단해야 할 정도의 급성 합병증은 두 군간에 차이가 없었을 것으로 생각된다. 본 기관에서는 과분할방사선치료를 이용한 수술 전 동시항암화학방사선치료의 성적을 보고한 바가 있다.¹⁴⁾ 이 보고에서도 과분할방사선치료는 수술 전 방사선치료로 시행될 때 특별한 부작용 없이 시행될 수 있었으며, 수술을 거부한 환자에서 시행한 근치적 목적의 치료에서도 동일하였다. 그러나 일부 연구자들은 식도암의 과분할방사선 치료가 치료결과의 이득은 없이 급성 식도염의 발생률만 높인다고 보고한 바 있어,¹⁵⁾ 과분할방사선치료가 식도암에서 통상분할 방사선치료보다 우월하다고 보기는 어려울 것으로 생각된다.

본 연구의 치료 성적은 중앙 생존기간이 11.1개월, 2년과 5년 생존율이 각각 31.8%, 14.2%이었다. 이러한 성적은 문헌상의 다른 치료와 비교 시 비슷하거나 좀 더 나은 성적이며(Table 7), 본 연구의 대상 환자들 대부분 수술적 절제가 불가능한 국소 진행성 병기가 대부분임을 감안한다면 나쁘지 않은 성적이라고 생각된다. 절제 불가능한 식도암 환자군의 항암화학방사선치료 성적에 대한 보고는 드물지만, Ohtsu 등도 9개월의 중앙 생존기간과 17%의 5년 생존율로 본 연구와 비슷한 성적으로 보고하였다.^{16,17)}

생존율에 영향을 미칠 수 있는 인자에 대해 다변량 분석을 시행한 결과, 방사선 조사량(<50 Gy vs. ≥ 50 Gy), AJCC 병기, 관내방사선치료의 시행 유무, 절제가능성 여부, 분할조사방식(qd vs. bid) 등에서 모두 유의한 결과를

Table 7. Treatment Results of Esophageal Cancer

Treatment	Author	Stage	MS* (months)	Overall survival (%)		
				2-year	3-year	5-year
CRT [†] + S [‡] (phase III)	Urba et al. ¹⁹⁾	resectable	17	—	30	—
	Walsh et al. ²⁰⁾	resectable	16	37	32	—
	Bosset et al. ²¹⁾	resectable	19	—	34	—
Definitive CRT [†] (phase III)	ROG 85-01 ⁸⁾	T ₁₋₃ N ₀₋₁ M ₀	14	36	30	26
	Araujo et al. ²²⁾	stage II	—	—	—	16
	EORTC ²³⁾	inoperable	—	—	12	—
	Slabber et al. ²⁴⁾	T ₃ N ₀₋₁ M ₀	6	—	—	—
Definitive CRT [†] (retrospective)	EST-1282 ⁴⁾	T ₃ N _x M ₀	15	27	—	9
	Ohtsu et al. ^{16,17)}	unresectable	9	—	23	17
	Nam et al. ²⁵⁾	stage I~IV	15	29	21	10
	this trial	unresectable	11	32	23	14

*median survival, †chemoradiation, ‡surgery

나타내지 못하였다. 다만 절제 가능성 여부가 전체 생존율에 영향을 미칠 수 있는 경향을 보였고(p=0.06), 항암화학방사선치료의 중앙 반응만이 유의한 인자로 나타났다(p<0.01).

본 기관에서 비슷한 시기에 이 등¹⁸⁾이 동일한 protocol로 치료한 성적을 보고한 바에 따르면, 수술 전 동시항암화학요법을 실시 후 수술한 경우 중앙생존기간은 36개월이었고, 수술을 거부하여 근치적 목적의 항암화학방사선치료를 시행한 환자에서도 중앙생존기간이 27개월로서 매우 좋은 성적을 보였다.¹⁴⁾ 이들 보고에서 생존율에 영향을 미치는 가장 중요하고 유의한 인자는 항암화학방사선치료에 대한 임상적 또는 병리학적인 반응 여부 및 수술적 절제 여부였다. 본 연구에서도 항암화학방사선치료에서 완전관해 또는 부분관해를 보인 환자들의 중앙생존기간은 14.0개월로 그렇지 않은 환자들의 8.6개월보다 더 좋게 나타났다(p=0.006).

수술적 절제 여부와 항암화학방사선치료의 반응여부가 생존율에 어떠한 영향을 미치는가에 대해서는 많은 연구가 있었다. 그 중 이 두 가지 요인을 모두 생각해 볼 수 있는 삼상 연구로는 앞서 German trial¹⁶⁾과 French trial 등¹³⁾의 연구결과가 보고되었다. Bedenne 등의 French trial에서는 유도항암화학방사선치료(induction chemoradiotherapy) 이후에 부분반응 이상을 보인 환자들을 대상으로 수술 또는 항암화학방사선치료로 나누어 무작위 임상시험을 진행하였고, 그 결과 치료의 성적에는 차이가 없고, 오히려 수술로 인한 이환율(morbidity)만 증가하는 것으로 나타났다. Stahl 등의 German trial에서는 근치적 항암화학방사선치료와 항암화학방사선치료 후 수술적 절제의 성적을 비교하였다.

그 결과 French trial과 마찬가지로 2년 및 3년 생존율에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못하였다. 그러나 세부 치료군별로 분석을 시행했을 때, 유도항암화학요법에 반응이 있었던 환자군에서는 생존율의 이득이 없었지만, 반응이 없었던 환자군에서는 수술적 절제를 시행하는 것이 생존율의 개선을 나타내는 것으로 나타났다(3년 생존율, 17.9% vs. 9.4%). 이 두 개의 3상 연구를 종합하여 생각하면 항암화학방사선치료에 부분반응 이상을 보인 환자에서는 추가적인 수술적 절제나 근치적 목적의 항암화학방사선치료가 생존율의 향상을 가져오지는 않지만, 무반응이거나 진행된 환자에서는 추가적인 수술로서 잔존암의 병소를 제거해 줌으로서 국소 제어율을 높이고 생존율의 향상을 가져올 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 그러나 본 연구의 대상과 같이 수술적 절제가 불가능한 환자에서는 수술의 선택은 매우 제한적인 경우에만 가능할 것으로 생각된다. 이러한 수술 불가능한 환자 군에서 생존율에 가장 중요한 인자는 항암화학방사선치료의 반응 정도가 유일한 인자일 것이다. 그러므로 근치적 목적의 항암화학방사선치료를 시행하는 경우 반응률을 향상시키는 노력이 필요할 것으로 생각된다. ROG 85-01 연구 이후 항암제의 방사선 민감제로서의 역할이 증명되었고, 이로 인한 생존율의 향상을 가져왔지만 아직까지는 개선의 여지가 많다. 향후 항암화학요법의 반응률을 높이기 위한 새로운 방사선 민감제의 개발이 필요할 것으로 생각된다. 또한 반응률을 높여주는 방법으로 종양 및 정상 조직의 방사선 생물학의 이해에 기초한 방사선치료 기법들이 연구 개발되어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 절제 불가능한 국소 진행성 식도암의 항암화학방사선치료의 성적은 양호한 결과를 보였

다. 근치적 목적의 동시항암화학방사선치료의 생존율에 유의한 영향을 미치는 유일한 인자는 항암화학방사선치료의 반응 여부였으며, 향후 이를 향상시키기 위한 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. **Earlam R, Cunha-Melo JR.** Oesophageal squamous cell carcinomas: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 1980;67: 457-461
2. **Hennesy TP, O'Connell R.** Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1984;71: 750-751
3. **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
4. **Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, et al.** Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:269-276
5. **Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al.** Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). In, *Proc ASCO*; 2002
6. **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
7. **Ajani J, Bekaii-Saab T, D'Amico TA, Javle M.** Clinical practice guideline in oncology: esophageal cancer. *National Comprehensive Cancer Network* 2006
8. **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;281:1623-1627
9. **Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, et al.** Final report of Intergroup Trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:517-523
10. **Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M.** A Phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207). *Cancer* 2000;88:988-995
11. **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: 1167-1174
12. **Fink U, Stein HJ, Wilke H, Roder JD, Siewert JR.** Multimodal treatment for squamous cell esophageal cancer. *World J Surg* 1995;19:198-204
13. **Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al.** Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168
14. **Kim JH, Choi EK, Kim SB, et al.** Preoperative hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy in resectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50: 1-12
15. **Wang Y, Shi XH, He SQ, et al.** Comparison between continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:131-136
16. **Ohtsu A.** Chemoradiotherapy for esophageal cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004;9:444-450
17. **Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al.** Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1999;17:2915-2921
18. **Lee JL, Kim SB, Jung HY, et al.** Efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in resectable esophageal squamous cell carcinoma—a single institutional study. *Acta Oncol* 2003;42: 207-217
19. **Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M.** Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:305-313
20. **Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennesy TP.** A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-467
21. **Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al.** Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337:161-167
22. **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
23. **Roussel A, Jacob JH, Haeghele P, et al.** Controlled clinical trial for the treatment of patients with inoperable esophageal carcinoma: a study of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Recent Results Cancer Res* 1988; 110:21-29
24. **Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, Burger W, Falkson G, Falkson CI.** A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1998;21:462-465
25. **Nam TK, Nah BS, Chung WK, Ahn SJ, Song JY.** Results of concurrent chemoradiotherapy and intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma—retrospective analysis with respect to survival. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2004;22: 25-32

Abstract

Results of Definitive Chemoradiotherapy for Unresectable Esophageal Cancer

O Kyu Noh, M.D.*, Hyoung Uk Je, M.D.*, Sung Bae Kim, M.D., Ph.D.[†], Gin Hyug Lee, M.D., Ph.D.[‡],
Seung Il Park, M.D., Ph.D.[§], Si Yeol Song, M.D., Ph.D.*, Sang-wook Lee, M.D., Ph.D.*,
Seung Do Ahn, M.D., Ph.D.*, Eun Kyung Choi, M.D., Ph.D.* and Jong Hoon Kim, M.D., Ph.D.*

Departments of *Radiation Oncology, [†]Medical Oncology, [‡]Gastroenterology and [§]Thoracic Surgery,
Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the treatment outcome and failure patterns after definitive chemoradiation therapy in locally advanced, unresectable esophageal cancer.

Materials and Methods: From February 1994 to December 2002, 168 patients with locally advanced unresectable or medically inoperable esophageal cancer were treated by definitive chemoradiation therapy. External beam radiation therapy (EBRT) (42~46 Gy) was delivered to the region encompassing the primary tumor and involved lymph nodes, while the supraclavicular fossa and celiac area were included in the treatment area as a function of disease location. The administered cone-down radiation dose to the gross tumor went up to 54~66 Gy, while the fraction size of the EBRT was 1.8~2.0 Gy/fraction qd or 1.2 Gy/fraction bid. An optional high dose rate (HDR) intraluminal brachytherapy (BT) boost was also administered (Ir-192, 9~12 Gy/3~4 fx). Two cycles of concurrent FP chemotherapy (5-FU 1,000 mg/m²/day, days 2~6, 30~34, cisplatin 60 mg/m²/day, days 1, 29) were delivered during radiotherapy with the addition of two more cycles.

Results: One hundred sixty patients were analyzable for this review [median follow-up time: 10 months (range 1~149 months)]. The number of patients within AJCC stages I, II, III, and IV was 5 (3.1%), 38 (23.8%), 68 (42.5%), and 49 (30.6%), respectively. A HDR intraluminal BT was performed in 26 patients. The 160 patients had a median EBRT radiation dose of 59.4 Gy (range 44.4~66) and a total radiation dose, including BT, of 60 Gy (range 44.4~72), while 144 patients received a dose higher than 40 Gy. Despite the treatment, the disease recurrence rate was 101/160 (63.1%). Of these, the patterns of recurrence were local in 20 patients (12.5%), persistent disease and local progression in 61 (38.1%), distant metastasis in 15 (9.4%), and concomitant local and distant failure in 5 (3.1%). The overall survival rate was 31.8% at 2 years and 14.2% at 5 years (median 11.1 months). Disease-free survival was 29.0% at 2 years and 22.7% at 5 years (median 10.4 months). The response to treatment and N-stage were significant factors affecting overall survival. In addition, total radiation dose (≥50 Gy vs. <50 Gy), BT and fractionation scheme (qd. vs. bid.) were not significant factors for overall survival and disease-free survival.

Conclusion: Survival outcome after definitive chemoradiation therapy in unresectable esophageal cancer was comparable to those of other series. The main failure pattern was local recurrence. Survival rate did not improve with increased radiation dose over 50 Gy or the use of brachytherapy or hyperfractionation.

Key Words: Esophageal cancer, Concurrent chemoradiation, Survival, Patterns of failure