흉부식도암의 수술 면역화학요법

김 광 택* · 이 인 성* · 선 경* · 김 형 묵*

=Abstract=

Surgery and Postoperative Immunochemotherapy for Thoracic Esophageal Cancer

Kwang Taik Kim, M.D.*, In Sung Lee, M.D.*, Kyung Sun, M.D.*, Hyoung Mook Kim, M.D.*

Extensive lymphnode dissection combined with thoracic esophagectomy improved prognosis of esophageal cancer, but there was still high postoperative recurrence rate. The immunologic capacity of esophageal cancer patients is compromised by surgery and adjuvant chemotherapy. Therefore immunological therapy for esophageal cancer patients seems to be rational. We have adopted postoperative immunochemotherapy since 1988. From 1988 to 1992, Out of total 31 patients with thoracic esophageal cancer 24 cases underwent esophagectomy with radical lymphnode dissection, and some selected patients with early esophageal cancer and other cases unfit for thoracotomy underwent transhiatal esophagectomy in Korea University Hospital. Mean age of patients was 56 years. There were 28 squamous cell cancers, 2 adenocarcinomas and one mixed tumor. There were 4 stage I, 3 stage II, 18 stage III, and 6 stage IV cases. There were no opeartive death. Postoperative complications included anastomotic leakage in 9%, pneumonia 3%, cylothorax 3%, recurrent laryngeal neve paresis in 3% of all patients. Curative resection cases (n = 19) received immunotherapy. Noncurative resection cases (n = 12) received postoperative immunochemotherapy, including PS-K (Copolang), CDDP, and 5-FU. Operative survivors were followed from 4 months to 5 years. There were 3 cases lost to follow-up. Actuarial survival rate is 79% up to one year, 54% up to two years and 27% up to five years.

In conclusion, an transthoracic esophagectomy combined with systematic lymph node dissection and postoperative immunochemotherapy could improve survival rate for esophageal cancer.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1993;26:214-218)

Key words : Esophageal cancer, Postoperative immunochemotherapy.

서 론

흉부식도암의 치료예후는 마취 및 수술전후 관리의 진보에 따른 수술성적 향상에도 불구하고 여전히 장기생존률이 낮다. 그 원인은 식도암의 림프계전이 경로범위가 광범위하고 식도가 흉곽내 중요장기와 근접하고 있어서 주변 주요장기에 암침윤이 일어나기 쉬운 식도의 해부소견과 식도암이 림프 및 혈행 전이를 일으키기 쉬운 생물학적 특성으로 보고있다. 내시경술을 비롯한 진단기기의 사용으로 진단 및 병기 판정이 개선되어 조기식도암절제 증례가 늘고있고 암의 완전절제를 포함한 광범위한 림프절절제술의 적용결과 단기간생존률이 증가되었지만 진행된 식도암에서 수술단독만으로는 장기예후 향상을 기대하기 어려우므로 방사선, 화학요법, 면역요법 등 복합치료법을 식도암 치료에 사용한다.

본 교실에서는 원발성 흉부식도암 환자에서 종양제거와 흉부 및 복부림프선 절제술후 수술소견과 병리자료에 따라 보조요법을 적용하였다. 저자들은 1988년 부터 식도암의 장기생존 향상을 목적으로 식도암 근치수술후 면역화학요법을 적용한 31례에 대한 임상분석과 치료성적을 보고한다.

* 고려대학교 의과대학 흉부외과학 교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Medical College, Seoul

대상 및 방법

1988년부터 1992년까지 고려대학교 의과대학 부속병원에서 흉부식도암으로 진단된 65명 환자중 식도내시경, 기관지내시경, 흉부-복부 CT, 골스캔, 복부초음파검사로 암의 진행도가 T3, N1, N2(stage III)이면 근치수술이 가능할 것 으로 판단하였고, T3, N3이상의 증례에서 고식수술을, 원격전이 소견이 있으면 비수술요법을 적용하였다. 절제가능한 증례중 병력, 이학검사, 심폐진단으로 중증간경변, 신부전증, 심근경색, 고도폐기능장해, 활동성폐결핵의 수술금기증을 제외한 31례를 수술하였다.

수술은 우측개흉 식도절제와 흉부, 복부 림프절 절제술을 표준술식으로 선택하였다. 흉부식도절제와 림프절절제 후 상복부정중절개로 개복하고 위대망동맥을 보존하여 위를 박리한 후 췌장상연의 총간동맥과 비동맥 주위 림프절을 절제하고 위장을 흉골앞쪽 피하통로를 통해 경부 수술창으로 위관선단을 올렸다. 좌측 경부에서 우측쇄골상부에 U자 절개로 좌측 흉쇄유돌기근의 흉골 쇄골부착부를 절단한후 흉골설골근과 흉골갑상근을 박리하여 좌우 쇄골밑 림프선을 절제한 후 경부에서 식도-위 기계문합을 하였다. 위유문부에 위관감압튜브와 술후 영양공급튜브를 삽입하였다. 그밖에 표준술식이 적합치못한 증례에서 식도열공절제술 또는 좌측흉부개흉술을 시행하였다.

식도를 American Joint Committee on Cancer(AJCC)의 경부, 상흉부, 중흉부, 하흉부의 4구역 분류로 구분하였고 수술전 및 수술후 병기판정에는 Union Internationale Conter Cancer(UICC)와 AJCC 분류를 보완한 The new international system을 적용하였다[1, 2]. 절제도 및 치유도의 평가는 일본식도질환 연구회의 규약을 참조하였다[3]. 식도암 절제정도의 판정은 수술표본 및 수술시야에서 암조직이 남아있어 불완전 절제된 RO부터 청소절제한 림프절의 범위를 판정기준으로 하여 RI(N1), RII(N2), RIII(N3)로 4단계 구분하였다. 식도암절제술후 치유기대 정도를 식도암 stage I, II, III 증례와 원격전이 및 흉막강 파급소견이 없는 stage IV에서 근치절제술후 림프절양성수가 3이하이면 치유절제, 그밖에 식도암 완전절제가능성이 판정되면 비치유절제, 암조직이 남아있다고 보면 절대 비치유절제로 판정하였다.

치유절제례는 수술후 PS-K(Copolang) 3.0gm을 3개월 투여했고, 비치유절제례는 술후 보조요법으로 CDDP + 5-Fluorouracil를 병용하였다. CDDP 50mg/m² 1일, 5-FU 500mg/m² 1~5일(5-FU는 CDDP 투여가 끝난후 24시간 지속정맥투여)주사하고 WBC 3,000/mm³ 이하, creatinine 2.0mg/dl 이상이면 투여를 연기하였다. 화학보조요법은 수술후 4주부터 1코스를 3주마다 반복 3차례 실시하였다. 술후 화학요법과 병행하여 면역 요법제제인 PS-K를 하루 3gm 3개월 투약하였다(표 1). 상기증례들의 임상분석과 술후 원격성적을 조사하였다.

〈통계분석〉

각 변수들에 대한 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였고, Log-Rank test와 generalized Wilcoxon test로 각 생존률간의 차이를 검정하였다.

결 과

1988년부터 1992년 사이의 흉부식도암 증례는 65례이며 그중 31례에서 절제술을 시행하였다(절제률 47%). 총 31례중 남자 28명, 여자 3명이였다. 환자연령은 31세부터 73세로 평균 56세였다. 식도암 절제례의 흉강내 종양 위치는 상흉부식도(Iu) 12례, 중흉부식도(Im) 12례, 하흉부식도(Ei) 7례였다. 식도암의 내시경소견은 표재형 6례, 융기형 14례, 침윤형 2례, 협착형 9례였다. 수술후 병리조직은 편평상피암이 28례, 선암 2례, 혼합형이 1례였다(표 2).

표 1. 흉부식도암 수술 면역화학요법

치유절제 :	PS-K	: 3g × 90일
비치유절제 :	CDDP	: 50mg/m²
	5-FU	: 500mg/m² × 5일
	PS-K	: 3g × 90일

표 2. 식도암 수술례의 배경

증례수		31
연 령		56 (31-73)
성 별	남	28 (90.3)
	여	3 (9.7)
부 위	상흉부	12 (38.7)
	중흉부	12 (38.7)
	하흉부	7 (22.6)
내시경분류	표재형	6 (19.3)
	융기형	14 (45.2)
	침윤형	2 (6.5)
	협착형	9 (29.0)
조직형	상피암	28 (90.3)
	선 암	2 (6.5)
	혼합형	1 (3.2)

( ) : %

수술은 표준술식 24례, 좌측개흉 3례, 식도열공 절제 1례와 개복술 3례였다. 수술후 합병증은 6례(19%)로 폐렴 1례, 위-식도문합 누공 3례(9%), 성대마비 1례, 유미흉 1례가 있었다. 술후 합병사망례와 수술사망례는 없었다(표 3).

병리조직결과 stage I이 4례, stage II가 3례, stage III 18례, stage IV 6례였다(표 4). 림프절 제거수는 최저 5개, 최고 35개로 평균 21개였다. 식도암절제술 정도는 R0, R1, R2, R3 각각 8례, 2례, 11례, 10례였다. 치유기대예측은 상대 및 절대치유절제례가 19례(61%)였고 상대비치유절제 4례(13%)와 절대비치유절제 8례(25.8%)였다(표 5).

술후 추적기간은 평균 1년 4개월(4개월~5년)이며 31례중 28례에서 추적 관찰하였다. 식도암 수술례 전체의 원격성적은 1년 생존률 79%, 2년 생존률 54%, 5년 생존률 27%였다(Fig. 1). 림프절과 수술후 예후는 3년 생존률이 N0가 77%, N1가 40%였고 N2, N3, N4에서는 장기생존례가 없었다($P < 0.05$) (Fig. 2). 병기별 예후는 3년 생존률이 stage I과 II가 83%, stage III는 42%, stage IV에서는 1년이상 생존례가 없었다($P > 0.05$)(Fig. 3). 수술절제도 R2인 증례들의 1년생존률 72%, 3년 생존률이 54%, R3 절제술에서는 술후 추적기간이 짧아 장기 생존률을 구할

표 3. 식도암 근치술후 합병증

문합누공	3	(9)
성대마비	1	(3)
폐 렴	1	(3)
유 미 흉	1	(3)
술후합병증	6	(19)
수술총수	31	례

( ) : %

표 4. 식도암 수술증례 병기

	Iu	Im	Ei	합 계
Stage I	2	2	2	4
Stage II	1	1	1	3
Stage III	9	4	5	18
Stage IV	2	2	2	6

표 5. 식도암 수술

		증례수	%
절제정도 :	R0	8	(25.8)
	R1	2	(6.5)
	R2	11	(35.5)
	R3	10	(32.3)
치유기대 :	치유절제	19	(61.3)
	상대비치유절제	4	(13.0)
	절대비치유절제	8	(25.8)

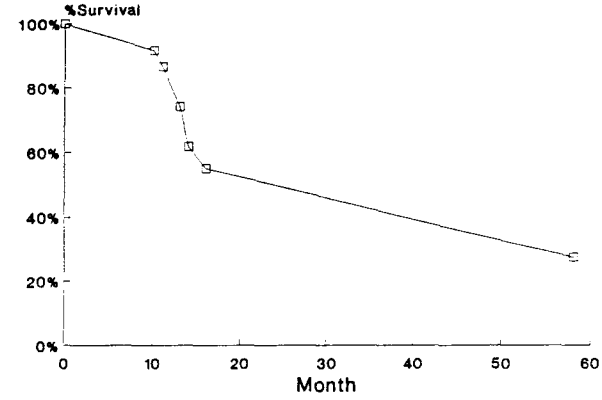

Fig. 1. Survival curve of patients with esophageal cancer treated by surgery with immunochemotherapy.

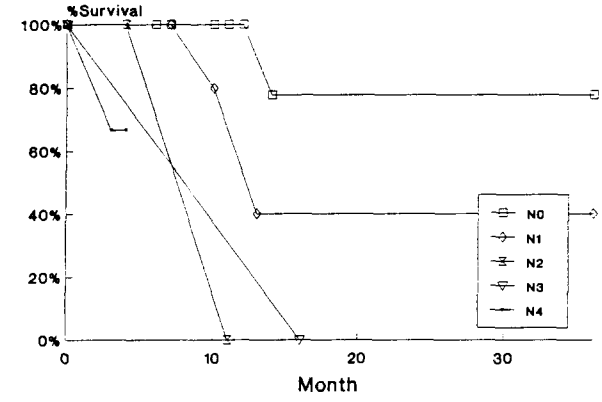

Fig. 2. Survival curves of patients according to lymphnode metastasis. The differences in survival between N0 and N2, N0 and N2, No and N4 were significant($P < 0.05$).

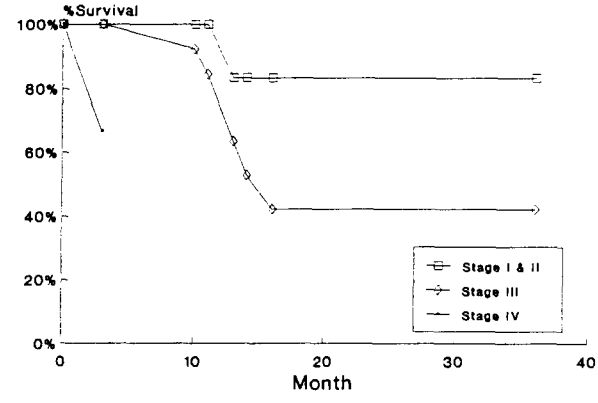

Fig. 3. Survival curves of patients according to stage.

수 없었으나 관할시점에서 볼때 전체 10례중 술후 3개월 사망 1례를 제외한 전례가 생존하였다. 절제정도 R0, R1에서는 7례중 59개월 생존례 1명이었고, 나머지 증례는 모두 14개월내에 사망하였다($P > 0.05$)(Fig. 4). 술후 보조요법과 원격성적은 치유절제후 면역요법한 19례의 1년 생존률이 80%였고, 3년 생존률은 74%였으며, 면역화학요법한 상대비치유절제와 절대비치유절제례의 1년 생존률이 각각 75%, 25%였으나 장기생존례는 없었다(Fig. 5).

고 찰

식도암의 발생빈도는 소화기계 암의 약 7%로 비교적 낮으나 국내의 식생활습관과 고령인구의 증가로 식도암환자가 증가되는 추세이다. 한국남성에서 식도암은 3.1%의

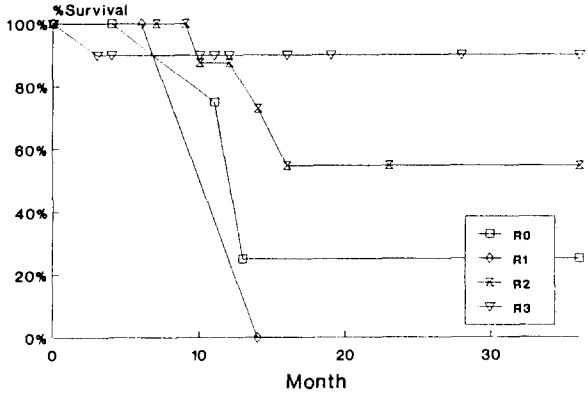

Fig. 4. Survival curves of patients according to resectability. R0 ; incomplete resection, R (1-3) ; complete resection with N (1-3) lymphnode dissection.

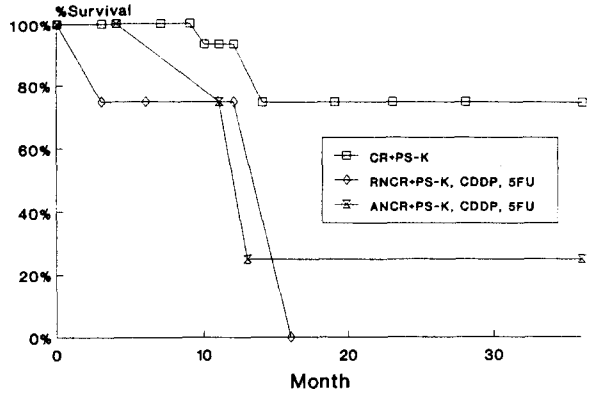

Fig. 5. Survival of patients with esophageal cancer treated by curative surgery and immunotherapy or noncurative surgery and immunochemotherapy. CR ; curative resection, RNCR ; relative non-curative resection, ANCR ; absolute non-curative resection.

사망률을 보이며 년간 약 천 오백명이 사망하는 예후불량한 질환이다. 식도암은 발생빈도와 양상이 지역, 인종 및 환경요소에 따라 차이있다. 국내의 식도암 수술치료성적은 수술성적의 향상과 단기성적 보고는 다수 있으나 원격성적에 관한 보고는 적다[4~8].

암 치료의 발전를 위해서는 치료에 못지않게 중요한것이 치료성과에 관한 평가와 분석이므로 병기, 수술 및 보조요법의 판정과 치료정보의 교류를 위해서 국내학계 공통의 합리적 규약제정이 필요하다.

식도암이 국소병변인 경우 근치목적으로 수술절제가 일차 선택이다. Fujita 등의 식도암의 수술후 사망한 113례 부검연구에서 재발병변은 82%가 림프절전이로 보고하였고 철저한 림프절절제술로 10%의 생존률향상을 기대했다[9]. 식도암의 국소치유절제가능성이 높은 예에서는 적극적인 림프절절제가 예후개선을 위해 중요하다고 본다. 본 보고의 수술절제도 R2, R3의 3년 생존률이 73%로 림프절 절제가 충분한 경우 생존률이 높았으며 N0, N1 증례의 생존률이 높아서 Fijita 등의 234례의 식도암 근치술에서 N1, N2 국소림프절에 전이가 잘 일어나며 에서 3년생존률이 36%, 21%, 11%로 림프절 절제술이 예후개선에 관한 보고와 유사한 결과이다[10]. 식도암의 국소림프절의 분류는 해부위치와 전이 빈도 및 예후에 미치는 인자를 고려하여 N1, N2, N3로 분류하는데 N1, N2의 양성인 경우 절제후의 예후는 N3에 비해 월등히 양호하다. 또한 N3이상의 림프절 절제시에는 술후 합병증 발생가능성이 높아지므로 수술후 관리가 중요하다. 저자들의 경우 수술사망은 없었고, 합병증은 6례(19%)중에 문합부누출이 3례였으나 전례에서 호전되었다. Porthlweit 등은 식도암 수술사망률이 0.85%~35.7%이며 사망환자의 64%가 문합부누출이나 폐합병증으로 사망하였다고 보고했다[11]. 저자들은 식도암증례의 연령과 폐쇄성 폐질환, 당뇨, 심근질환 등의 병발증 위험이 높은 환자에서 식도재건을 흉골전피하를 이용해 경부에서 문합하였던바 호흡기와 문합부누출의 합병증에 의한 사망은 없었는데 유문부 위조루술로 영양공급을 술후 1주일 후부터 할수있어 합병증 관리가 쉽다고 본다.

수액 및 경장 영양관리와 호흡, 마취의 진보로 수술사망과 합병증발생률 현저히 줄었으나 장기생존률은 큰향상은 없었다. 현재 흉부식도암에 대한 표준 치료방침은 정해져 있지않으나 비교적 원격성적의 개선이 보고된 치료방법으로 근치수술을의 근간으로한 방사선, 면역, 화학요법등의 보조요법을 다양한 기법으로 적용하는 다각치료법을 적용하고있으나 예후개선에 괄목할 증거는 없다[12, 13].

식도암환자의 면역기능은 진행암과 고령 및 영양실조로

저하되어있는데 특히 수술, 방사선 등으로 더욱 저하된다. 일본면역치료연구회의 공동보고에서 방사선 2000 rad, 3개월간 PSK 3g/일, bleomycin 45 mg의 치료처방중에서 방사선, 방사선과 면역요법, 방사선과 화학요법, 방사선과 면역화학요법을 받은 4군의 800일 생존률이 각각 61.8%, 54.8%, 48.0%, 61.1%로 방사선 면역치료군에서 생존률이 가장 낮아 환자의 면역상태가 저하된 것을 보고하였다[14]. Isono 등은 수술전 치료로 방사선단독, 방사선과 화학요법, 방사선과 면역화학요법을 받은 식도암 수술적출조직에서 암세포를 조사하여 술전치료효과를 판정한 결과 완전관해률이 각각 13%, 23%, 30%로 방사선 면역화학요법의 효과를 보고했으며, 치유절제후 면역요법 받은군에서 5년 생존률 37.4%와 치유절제만 받은군의 27.3%로 장기생존효과을 보고했으나 비치유절제례에 대한 면역요법결과는 1년 생존률은 수술단독군에비해 개선되었으나 2년 생존률은 5.4%로 면역치료만으론 장기생존률의 증가는 없었다[15]. Lizuka 등은 수술전 방사선치료 증례들의 예후불량을 보고 하였고 방사선폐렴, 방사선치료구역외의 림프선전이 등 술전 방사선치료의 효과와 문제점이 보고되었었다[16]. 저자들은 식도암수술후 예후개선 시키기 위해 근치수술적응례에서 개흉후 광범위 절제와 체계화된 림프선절제술후 면역요법과 화학요법을 사용한 결과 수술례 전체의 원격성적은 1년 생존률 79%, 2년 생존률 54%, 5년 생존률 27%이고 치유절제후 면역요법한 19례의 3년 생존률은 74%이며, 면역화학요법을을 시행한 상대비치유절제와 절대비치유절제례의 1년 생존률이 각각 75%, 25%이나 장기생존례는 없다. 식도암의 수술면역화학요법의 치료성적은 본원에서 임창영 등이 보고한 1974~1988년 증례의 수술성적인 1년 생존률 75%, 2년생존률 12.5%, 3년 생존률 12.5%에 비교해 향상된 성적을 보이나 증례와 추적기간의 제약으로 통계 의미는 없었다.

결 론

본 고려대학교 부속병원 흉부외과에서는 1988년부터 1992년까지 흉부식도암 31례의 근치술후 면역, 면역화학요법의 복합치료를 실시한 임상분석 및 치료성적을 보고하였다.

치유절제례가 19례(61%)였고 상대비치유절제 4례와 절대비치유절제 8례였으며 수술후 합병사망례는 없었다. 전체의 원격성적은 1년 생존률 79%, 2년 생존률 54%, 5년 생존률 27%였다. 면역요법한 19례의 3년 생존률은 74%였으며, 면역화학요법한 상대비치유절제와 절대비치유절제례의 1년 생존률이 각각 75%, 25%였으나 장기생존례는 없었다. 본 치료성적은 본교실의 초기 수술요법의 결과에 비교하여 장기생존의 향상된것이나 통계의미있는 결론을 위해 향후 증례와 기간을 늘려 전향, 무작위 방법 연구가 필요할 것으로 본다.

References

1. *American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer.* 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1992
2. Clifton FM. *Rationale in staging of cancer of the esophagus.* In:Norman CD, Earle WW, John W. *Esophageal cancer.* Washington DC:The CV Mosby Co. 1988;73-9
3. Japanese Society for Esophageal Disease. *Guide line for the clinical and pathlogical studies on carcinoma of the esophagus.* 1992
4. 유병하, 이명희, 서충헌, 등. 식도 및 분문부암 87례에 대한 임상적 고찰(2). 대흉외지 1983;2:243-50
5. 박건주, 조중구, 김공수. 식도암의 외과적 치료. 대흉외지 1986;3:407-11
6. 조건현, 윤정섭, 박재길 등. 식도암의 다원적 치료. 대흉외지 1990;4:707-14
7. 임창영, 최영호, 김광택, 이인성, 김학제, 김형묵. 식도암의 임상적 고찰. 대흉외지 1988;5:856-61
8. 이강식, 유환국, 안욱수 등. 식도암의 임상적 고찰(III). 대흉외지 1990;5:922-8
9. Fijita H, Kakegawa T, Yamana H, et al. *Lymphnode dissection for carcinoma of the thoracic esophagus: Has prognosis of patients with esophageal carcinoam been improved by lymphnode dissection?* Jpn J Thorac Surg 1988;11:107-15
10. Fijita H. *The mode of recurrence of esophageal cancer after surgical treatment-autopsy study.* Jpn J Surg 1984;1:17-28
11. Postlethwait DW. *Complications and deaths after operations for esophageal carcinoma.* J Thorac Cardiovas Surg 1983;85:827-31
12. Morstyn C, Thomas R, Mullerworth M, et al. *Improved survival in esophageal cancer in the period 1978-1983.* J clin Oncol 1986;4:1062-7
13. Peter GG, Jim WD, Glyn GJ, Peter GD, Eric Y, Charles O. *Patterns of treatment failure and prognostic factors associated with the treatment of esophageal carcinoma with chemotherapy and radiotherapy either as sole treatment or followed by surgery.* J Clin Oncol 1992;7:1037-43
14. Esophageal Cancer Krestin Study Group. *Effect of Krestin on esophageal cancer.* J Jpn Soc Cance Ther 1985;20:1704-10
15. Isono K, Onoda S, Ochiai T. *Postoperative long-term immunochemotheraapy.* In:Norman CD, Earle WW, John W. *Esophageal cancer.* Washington DC: The CV Mosby Co. 1988;340-9
16. Lizuka T, Ide H, Kagegawa T, et al. *Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma randomiozed evaluation trial eight instutions.* Chest 1988;93:1054-8