식도암의 방사선치료 성적 - 장기 추적관찰의 결과

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소

우 홍 균 · 박 석 원 · 박 찬 일

Long-term Follow-up after Radiation Therapy Alone for Esophageal Carcinoma

Hong-Gyun Wu, M.D., Suk-Won Park, M.D. and Charn-Il Park, M.D.

Department of Therapeutic Radiology, Seoul National University College of Medicine
Institute of Radiation Medicine, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose : The incidence of esophageal carcinoma is increasing. Radical surgery is the treatment of choice, but large proportion of the esophageal cancer patients are with unresectable disease at the time of initial diagnosis, so radiation therapy has been the major treatment modality. We carried out retrospective analysis to see the outcome and prognostic factors of radiation therapy alone for esophageal carcinoma.

Methods and Materials : From June of 1979 through December 1992, 289 patients with esophageal carcinoma were treated with radiation therapy alone at Department of Therapeutic Radiology, Seoul National University Hospital. Of these patients, 84 patients were excluded as they were ineligible for the current analyses. Twenty-two patients had distant metastasis other than supraclavicular lymph node metastasis, 52 patients received less than 45 Gy, and 10 patient were lost from follow-up. Therefore 205 patients constituted the base population of this study. According to AJCC staging system, there were 2 patients with stage I, 104 with stage IIA, 26 with stage IIB, 48 with stage III, and 25 with stage IV. Radiation dose ranged from 4500 cGy to 6980 cGy with median dose of 5940 cGy. Follow-up period of the alive patients ranged from 77 to 180 months.

Results : The Median survival period of all the patients was 11 months and the 2-, 5-, and 10-year overall survival rates were 22.4%, 10.2% and 5.3%, respectively. Most of the failures were local recurrences. Of 169 failures, 134 had local failure as a component and 111 had local recurrence only. The Lymph node was most common distant metastatic site and the next was the lung. The stage, T-stage, N-stage, functional status, tumor size, and aim of treatment were statistically significant prognostic factors for survival by univariate analyses. But only tumor size and N-stage were significant by multivariate analyses.

Conclusion : We could get 10.2% of 5 year survival rate and 5.3% of 10 year

본 연구는 서울대학교병원 임상연구비(2-96-182) 보조로 이루어졌음.
이 논문은 1998년 9월 9일 접수하여 1998년 12월 1일 채택되었음.
책임 저자 : 우홍균, 서울시 종로구 연건동 28번지 서울대학교병원 치료방사선과

survival rate with radiation therapy alone. The size of tumor and N-stage were statistically significant prognostic factors for survival on multivariate analyses.

Key Words : Esophageal cancer, Radiation therapy

서 론

식도암의 기본적인 치료 방법은 근치적 수술이다.[1] 그러나 수술을 시행할 수 있는 정도의 식도암환자의 예후는 여전히 좋지 않아 5년 생존율이 10% 정도로 보고 되고 있다.[2,3] 또한 병이 진행된 상태로 발견되거나 진단 당시에 수술을 견디기 어려운 다른 내과적인 문제를 가지는 경우가 많기 때문에 근치적 수술의 대상이 되는 환자 비율은 크지 않다. 최근에 수술전 및 수술후 항암화학요법, 방사선치료와 항암화학요법의 병합요법 등이 시도되어 우수한 결과가 보고 되고 있으며, 방사선치료는 식도암의 치료에 있어서 점차로 중요한 역할을 차지하고 있다.

저자들은 방사선치료만으로 치료를 받은 식도암환자를 장기간 추적관찰 하여 치료 성적 및 예후인자에 대한 후향적 분석을 시행하였다.

대상 및 방법

1979년 6월에서 1992년 12월까지 서울대학교병원에서 수술이나 항암화학요법은 시행 받지 않고 방사선치료만을 시행 받은 식도암 환자는 모두 289명 이었다. 이 중에서 84명은 다음과 같은 이유로 본 연구의 분석대상에서 제외 되었다. 52명은 방사선량이 4500cGy 미만의 불완전치료였고 10명은 추적관찰이 불가능 하였으며 22명은 진단시에 원격전이가 있었다. 흉곽내 식도에 원발병소가 위치하면서 쇄골상림프절 전이가 있어서 AJCC 병기 분류법에 의하여 원격전이로 분류된 환자는 분석대상에 포함 시켰다. 따라서 모두 205명이 분석의 대상이 되었다. 이중 74명은 전신전이가 있거나 환자의 상태가 고선량의 방사선치료를 견디기 힘든 상태로 판단되어 고식적 목적으로 치료를 받았고, 나머지 131명은 근치적 목적으로 치료를 받았다.

환자들의 연령은 24세에서 82세까지 분포 하였고 중앙값은 60세였다. 성별은 남자에 호발하였고, 운동수행능력은 대부분의 환자가 ECOG 척도로 1(123명, 60.0%) 이었다(Table 1). 모든 환자가 조직학적으로 식도암으로 확진 되었고 191명이 편평상피암 이었고 나머지는 선암 이었다. 원발병소의 위치는 13명은 경부식도, 19명은 흉부상부식도, 125명은 흉부중간식도, 28명은 흉부하부식도에 위치 하고 있었다. 병소의 크기는 120명은 5cm 이하였고 83명은 5cm 이상 10cm 이하였으며 2명은 10cm 보다 컸다. 병기분포는 AJCC의 TNM 분류법에 의하여 I기 2명, IIA기 104명, IIB기 26명, III기 48명, IV기 25명 이었다(Table 2).

방사선치료는 원발병소에서 상하로 5cm 여유를 두었고 식도주위림프절 및 종격동림프절을 포함하였다. 쇄골상림프절은 임상적으로 만져지지 않는 경우에는 조사야에 포함하지 않았다. 치료방법은 처음에 전후대향이문조사로 3600cGy까지 시행 후 척수선량을 4500

Table 1. Characteristics of the Patients with Esophageal Carcinoma

Characteristic	Number(%)	Characteristic		Number(%)
Age		Functional status		
24 - 30	1(0.5)	ECOG	0	0
31 - 40	2(1.0)		1	123(60.0)
41 - 50	23(11.2)		2	72(35.1)
51 - 60	85(41.5)		3	10(4.9)
61 - 70	73(35.6)		4	0
71 - 82	21(10.2)	Location		
		cervical		13(6.3)
Sex		upper-thoracic		39(19.0)
female	14(6.8)	mid-thoracic		125(61.0)
male	191(93.2)	low-thoracic		28(13.7)
		Size of lesion		
Histology		< 5 cm		120(58.5)
squamous cell ca	191(93.2)	5 - 10 cm		83(40.5)
adenocarcinoma	14(6.8)	> 10 cm		2(1.0)

Table 2. Distribution of Stage according to AJCC TNM Staging

Stage	Number(%)	T-stage	Number(%)	N-stage	Number(%)
I	2(1.0)	1	3(1.5)	0	
IIA	104(50.7)	2	87(42.4)	1	130(63.4)
IIB	26(12.7)	3	87(42.4)		75(36.6)
III	48(23.4)	4	28(13.7)		
IV	25(12.2)				

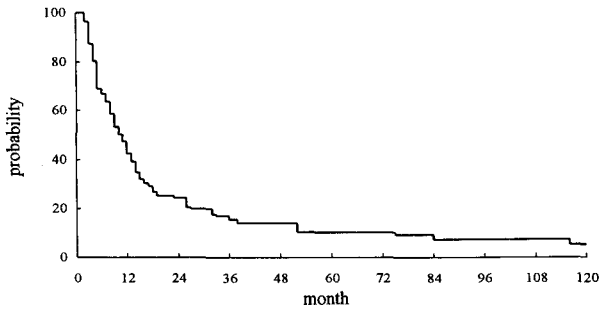

Fig. 1. Overall survival rate of esophageal cancer treated with radiation therapy alone.

cGy 이하로 제한하기위하여 치료계획 컴퓨터단층촬영을 시행하여 전방 및 우후방 또는 좌후방의 이문조사, 또는 전방, 우후방 및 좌후방의 3문조사로 시행하였다. 원발병소에 조사한 방사선량은 4500cGy에서 6980 cGy의 범위였으며 중앙값은 5940cGy 였다.

생존율의 계산에는 Kaplan-Meier 법을 사용하였고 예후인자의 단변량분석에는 log-rank 법을 사용하였고 다변량분석에는 Cox-regression 방법을 사용하였다.

결 과

전체환자의 추적관찰 기간은 1개월에서 180개월 이었고 중앙값은 11개월 이었다. 최종 분석 시에 205명 중 10명이 생존하였으며 이 환자들의 추적관찰 기간은 77개월에서 180개월로 중앙값은 115개월 이었다.

치료 후 1-3개월에 판정한 방사선치료에 대한 반응은 complete response가 41명(20.0%) partial response가 142명(69.3%), minimal response가 22명(10.7%) 이었다.

중간생존기간은 11개월이었다. 1년, 2년, 5년 및 10년 생존율은 각각 42.4%, 22.0%, 10.2% 및 5.3% 였다(Fig. 1).

생존율과 관련된 예후인자의 분석을 위한 단변량분석에서 병기, 운동수행능력, 병소의 크기, T-병기, N-병기 및 치료의 목적이 통계적으로 유의한 예후인자로 판정되었다(Table 3). 그러나 다변량분석에서는 병소의 크기 및 N-병기만이 통계적으로 유의한 것으로 판정되었다(Table 4).

추적관찰 도중 169명의 환자에서 재발이 관찰 되었다. 국소재발 111명, 국소 및 지역림프절 재발 6명, 지역림프절 재발 4명, 원격전이 19명으로 관찰되었고, 134명은 국소재발의 요소를 가진 환자들이었다(Table 5). 가장 빈번한 원격전이 장소는 림프절이었고 이어서 폐, 간, 골격, 뇌의 순서로 많았다.

모든 환자가 치료 중에 식도염에 의한 연하통을 호소하였으나, 치료 중단을 요하는 심한 부작용은 관찰되지 않았다. 10명에서 2차 원발성 암이 관찰되었다. 위암이 4명으로 가장 많았고 하인두가 3명, 폐암 성문암 및 구강암이 각각 1명 이었다.

고안 및 결론

식도암은 특징적인 해부학적 구조로 인해 주위 장기로의 침습과 림프절 전이를 특징적으로 보이는 예후가 불량한 종양으로 알려져 있다.[4] 부검 결과 약 70%의 환자에서 림프절 전이가 관찰되며 쇄골상부 림프절로의 원격전이가 약 15%이상에서 관찰됨이 보고된다.[5]

식도암에 대한 가장 기본적인 근치적 치료방법은 현재까지는 수술로 알려져 있다.[1] 그러나 수술을 시행

Table 3. Prognostic Factors Affecting Survival on Univariate Analysis

Prognostic factor		Median survival	2-year survival	5-year survival	10-year survival	*p*-value
Age						
	≤ 60	10	25.2%	13.5%	6.1%	n.s.
	> 60	11	19.2%	6.4%	4.3%	
Sex						
	female	9	7.1%	7.1%	0	n.s.
	male	11	23.0%	10.5%	5.3%	
Stage						
	I	18	50.0%	50.0%	0	0.0268
	IIA	13	26.9%	12.5%	8.1%	
	IIB	10	23.1%	7.7%	7.7%	
	III	9	16.7%	8.3%	4.2%	
	IV	7	12.0%	4.0%	4.0%	
Performance status						
	ECOG 1	13	26.0%	12.2%	6.7%	0.013
	2	7	15.3%	6.9%	4.2%	
	3	10	20.0%	0	0	
Size of lesion						
	< 5 cm	13	30.0%	13.3%	6.7%	0.009
	5 - 10 cm	7	12.1%	6.0%	3.6%	
	> 10 cm	7	0	0	0	
Location						
	cervical	5	15.4%	15.4%	7.7%	n.s.
	upper 1/3	11	22.4%	15.4%	10.3%	
	mid 1/3	11	22.4%	8.8%	4.2%	
	lower 1/3	12	21.4%	7.1%	3.6%	
T-stage						
	1	38	66.7%	33.3%	0	0.0012
	2	14	29.9%	13.8%	11.1%	
	3	9	12.6%	4.6%	1.2%	
	4	9	21.4%	14.3%	0	
N-stage						
	0	12	26.2%	13.9%	5.5%	
	1	8	14.7%	4.0%	2.7%	
Aim of treatment						
	curative	13	27.5%	12.2%	5.2%	0.0026
	palliative	7	13.5%	6.8%	2.7%	

Table 4. Prognostic Factors Affecting Survival on Multivariate Analysis

Prognostic factor	Relative risk	*p*-value
Age	1.203	n.s.
Sex	1.481	n.s.
Stage	1.073	n.s.
Performance status	1.184	n.s.
Size	1.542	0.0038
Location	0.897	n.s.
T-stage	1.212	n.s.
N-stage	1.604	0.0284
Aim	1.195	n.s.

Table 5. Patterns of Recurrence of 205 Patients with Radiation Alone

Recurrence pattern	Number
Local	111
Locoregional	6
Regional	4
Distant metastasis	19
Local & distant metastasis	15
Locoregional & distant metastasis	2
Regional & distant metastasis	12
Total	169
Failure with local component	134
Failure without local component	35
Total	169

받은 환자에서 여전히 저조한 생존율이 보고되고 있고,[2,3] 병의 진단 당시에 수술이 어려운 내과적인 문제를 갖는 경우가 많거나, 병이 진행되어 수술의 적응증이 안 되는 경우가 많다. 최근에는 방사선치료와 항암화학요법의 병합요법이 시도되고 있으며 그 결과 또한 수술에 의한 결과를 상회하는 우수한 결과가 보고되고 있어서, 방사선치료는 식도암의 치료에 있어서

더욱 중요한 역할을 차지하고 있다.

본 연구에서 중간생존기간이 11개월이었고, 1년, 2년, 5년 및 10년 생존율은 각각 42.4%, 22.0%, 10.2% 및 5.3% 였다. 식도암에서 근치목적의 단독 방사선치료결과로는 Pearson이 5년 생존율 17%를 보고하였고,[6] Beatty 등이 2년에 21%의 비교적 높은 생존율을 보고하였으나,[7] 대개의 결과에서는 5% 미만의 저조한 장기 생존율이 보고되고 있다. 이러한 결과들은 식도절제술에 비해 불량한 결과이다. 그러나 실제로는 단독 방사선치료를 받은 환자들은 수술할 수 없는 병기의 환자이거나 불량한 전신상태로 인하여 식도절제술을 받지 못한 경우가 많으므로 단순 비교는 어려울 것으로 생각된다.

예후인자로는 병기, 운동수행능력, 병소의 크기, T-병기, N-병기, 치료의 목적이 유의하게 나타났는데, 대개의 연구에서 병기, 병소의 위치, 크기, 성별, 인종, 나이, 전신상태 등을 예후인자로 삼고있다.[8]

본 연구에서 항암 약물치료는 모든 환자에서 시행하지 않았다. 방사선 단독치료의 저조한 국소 치유율 및 생존율을 높이고자 1980년대 이후 많은 시도가 이루어졌으며 그중 화학요법의 추가가 이루어졌다. Sischy 등은 동시 화학방사선요법 시행군에서 방사선 단독 치료군에 비해 유의한 생존기간 증가를 보고하였으며[9] Herskovic 등도 생존율의 유의한 차이를 보고하였다.[10] 동시 화학방사선요법의 장점은 수술에 비해 적용하기가 쉽고 국소제어 및 전신제어를 동시에 시행할 수 있으며, 치료와 관련된 사망률이 비교적 낮고 국소재발이 발생할 경우 수술로써 구제치료가 가능하다는 점이다. 현재 수술과 비교한 무작위 임상실험은 시행되지 않았으나 여러 후향적 연구결과들이 그 증거를 뒷받침하고있다.[11-13]

수술이나 동시화학요법에 비해 방사선 단독치료의 장점은 무엇보다 적용하기 쉽다는데 있으며 연하곤란 등의 증상완화를 위한 고식적인 목적의 이용이 용이하다는 것이다. Earlam 등은 전체 식도암 환자 중 수술가능성이 58%, 절제 가능성이 39%, 수술 사망률이 29% 이었음을 보고하였다.[14] 그리고 Pearson 은 식도암으로 내원한 환자 중 단지 20% 정도만이 국소적인 질환이며 나머지 80%에서 진행성 병변임을 보고하였다.[6] 이는 실제 식도암 환자에서 근치적 목적의 치료뿐 아니라 고식적 목적의 치료의 중요성을 나타낸다. 본 연구에서 36%의 환자에서 고식적인 목적의 치료가 시행되었는데 현재 고식적 수술, 내시경적 식도 확대술, 레이저 등과 함께 이용되고 있으며 통증, 연하곤란 등의 증상에 90%이상의 높은 반응율이 보고되고 있다.[15, 16]

식도암의 방사선 단독치료와 같은 기존 치료법에 대한 낮은 반응정도와 낮은 수술 가능성 때문에 복합화학 방사선요법이 많이 이용되고 있다. 그러나 복합화학 방사선요법 역시 전신상태가 좋지 못한 환자에 있어서 적응이 어려우며, 치료의 많은 부분이 고식적 목적을 위해 시행되고 있음과 본 연구 결과에서 5년 생존율이 10.2%에 달하는 것을 고려할 때 방사선 단독 시행요법은 그 나름대로의 의의를 갖는다 하겠다.

참 고 문 헌

1. **DeMeester TR.** Surgery and current management for cancer of the esophagus and cardia. Curr Prob Cancer 1988; 12:243-328
2. **Boring CC, Squires TS, Tong T.** Cancer statistics. CA-Cancer J Clin 1993; 43:7-26
3. **Collard JM, Ohe JB, Reynaert M, et al.** Esophageal resection and bypass: 6-year experience with a low postoperative mortality. World J Surg 1991; 15:635-641
4. **Rosenberg JC, Lichter AS, Leichman LP.** Squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: An interdisciplinary approach. Curr Probl Cancer 1981; 56:6-12
5. **Isono K, Ochiai T, Okuyama K, Onoda S.** The treatment of lymph node metastasis from esophageal cancer by extensive lymphadenectomy. Jpn J Surg 1990; 20:151-157
6. **Pearson JG.** The present status and future potential of radiotherapy in management of esophageal cancer. Cancer 1977; 39:882-890
7. **Beatty JD, DeBoer G, Rider WD.** Carcinoma of the esophagus: Pretreatmnet assessment, correlation of radiation treatment parameters with survival, and identification and management of radiation treatment failure. Cancer 1979; 43:2254-2267
8. **Perez CA, Brady LW.** Principles and practice of radiation oncology 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 1997:1256-1257
9. **Sischy B, Ryan L, Haller D, et al.** Interim report of EST 1282 Phase III protocol for the evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus, stage I & II. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9:105
10. **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

11. **Chan A, Wong A, Arthur K.** Concomitant 5-fluorouracil infusion, mitomycin C and radical radiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:59-65
12. **John M, Flam M.** Radiotherapy alone and chemoradiation for non-metastatic esophageal carcinoma: a critical review of chemoradiation. Cancer 1989; 63:2397-2403
13. **Leichman L, Herskovic A, Leichman CG, et al.** Nonoperative therapy for squamous-cell cancer of the esophagus. J Clin Oncol 1987; 5:365-370
14. **Earlam R, Cunha-Melo Jr, et al.** Oesophageal squamous cell carcinoma. Br J Surg 1980;67:457-480
15. **Sur RK, Kochhar R, Singh DP, et al.** High dose rate intracavitary therapy in advanced carcinoma esophagus(see Comments). Indian J Gastroenterol 1991; 10:43-45
16. **Fleischman EH, Kagan AR, Bellotti JE, Streeter OE.** Harvey JC. Effective palliation for inoperable esophageal cancer using intensive intracavitary radiation. J Surg Oncol 1990;44:234-237

= 국문 초록 =

식도암의 방사선치료 성적 - 장기 추적관찰의 결과

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소

우홍균 · 박석원 · 박찬일

목 적 : 식도암의 빈도는 계속 증가하고 있다. 근치적 수술이 가장 적절한 치료방법으로 알려져 있으나 수술의 대상이 되는 환자는 많지 않으며 방사선치료가 중요한 역할을 하고 있다. 저자들은 방사선치료만으로 치료를 받은 식도암 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다.

대상 및 방법 : 1979년 6월에서 1992년 12월까지 289명의 식도암 환자가 서울대학교병원 치료방사선과에서 치료를 받았다. 이 중에서 84명은 다음의 이유로 분석대상에서 제외되었다; 쇄골상림프절 외의 원격전이 22명, 4500cGy 미만의 불완전 방사선치료 52명, 추적관찰 불가능 10명. 따라서 205명이 이 분석의 대상이며, 생존한 환자의 추적관찰 기간은 77개월에서 180개월이었다. AJCC 분류법에 의한 병기 분포는 I기 2명, IIA기 104명, IIB기 26명, III기 48명, IV기 25명이었다. 모든 환자는 방사선치료만 시행 받았다. 방사선치료 선량의 범위는 4500 cGy에서 6980cGy까지로 중앙값은 5940cGy 였다.

결 과 : 모든 환자의 생존기간의 중앙값은 11개월이었고, 2년과 5년 및 10년 생존률은 각각 22.4%와 10.2% 및 5.3% 였다. 대부분의 치료 실패는 국소재발이었다. 재발한 169명의 환자 중에서 111명은 국소재발이 유일한 재발이었고 134명은 국소재발을 포함하고 있었다. 생존율에 대한 예후인자에 대한 단변량분석에서 병기, T-병기, N-병기, 운동수행능력, 병소의 크기 및 치료의 목적이 통계학적으로 유의한 인자였으나, 다변량분석에서는 N-병기와 병소의 크기만이 통계학적으로 유의한 인자였다.

결 론 : 식도암 환자를 방사선치료 후 장기 추적관찰한 결과 10.2%의 5년 생존율 및 5.3%의 10면 생존율을 얻을 수 있었다. 다변량분석의 결과 N-병기 및 병소의 크기가 유의한 예후인자였다.