

식도암의 방사선치료

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실

이 창 결

Radiotherapy of Esophageal Cancer

Chang Geol Lee, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine,
Yonsei Cancer Center

들어가는 말

식도암은 진단 당시 진행된 병기에서 발견되는 경우가 많고 이로 인해 전신적 수행도가 떨어지거나 동반된 질환을 갖고 있는 경우가 많아 수술적 치료의 적응증이 되는 경우가 많지 않다. 이런 경우 방사선 치료 혹은 화학-방사선치료를 시행하게 되는데 이때도 방사선량이나 항암제의 용량은 적정 용량보다 낮게 사용하여 치료의 목적이 완치보다는 완화적인 것에 두는 경우가 많았다. 그러나 최근에는 수술 가능한 병기의 환자에서 화학-방사선 동시치료법은 수술의 결과와 대등한 결과를 나타내고 있어 수술의 대안으로 주장되기도 한다. 식도암의 치료에 있어 방사선치료의 역할에 대해 비수술적치료와 수술의 보조적치료 그리고 완화적치료로 나누어 설명하고자 한다.

I. 비수술적 치료

1. 방사선치료 단독

방사선치료 단독의 결과에 대한 보고를 보면 환자

들의 대상은 대부분 T4 이거나 N1의 경우가 많고 수술 불가능한 환자들이 그 대상이 되고 있는데 통상적인 방사선치료법(1일 1.8 - 2 Gy, 주 5회 치료, 6주간 총 60 - 63 Gy)으로 5년 생존율은 0-10%로 나타나고 있다.¹⁻²⁾ RTOG 8501의 결과에서 방사선치료 단독은 동시 화학-방사선치료법에 비해 통계적으로 유의하게 생존율이 저조하여 현재 완치목적으로 선택되고 있지는 않다.³⁾ 화학요법을 받기 어렵거나 전신 수행도가 낮은 경우 방사선치료 단독으로 치료하지만 그 결과는 저조하다. 최근 중국의 Shi 등의 보고에 따르면 방사선치료의 후반부에 1일 2회 치료를 시행하여 치료시기를 단축하고 총 방사선량을 68.4 Gy까지 올려 5년 생존율을 33%까지 보고한 바 있어 향후 이에 대한 연구가 필요하다.⁴⁾

2. 화학-방사선 동시치료

1991년 Coia 등은 비무작위 임상시험에서 5-FU, mitomycin C와 방사선치료 60 Gy를 동시치료한 결과를 보고하면서 병기 I, II 환자들의 경우 국소재발률 25%, 5년 생존율 30%로 고무적인 결과를 보고하였다.⁵⁾ RTOG 8501에서는 화학-방사선 동시치료법과 방사선치료 단독간의 무작위 비교연구가 이루어졌는데 4회의 5-FU, cisplatin 항암제를 투여하면서 50 Gy의 방사선치료군과 64 Gy의 방사선 단독 치료군을 비교하였다. 그 결과 중앙생존기간에서

교신저자 : 이창결, 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 방사선종양학교실
전화: 02-361-7631
E-mail: cglee1023@yumc.yonsei.ac.kr

병합치료군이 14개월, 방사선치료 단독군이 9개월로 통계적으로 유의하게 차이가 있었고 5년 생존율도 27%, 0%로 차이를 나타내었다. 그러나 동시병합치료군은 생존율 향상에 따른 더 높은 급성 치료독성을 나타내었고(64%: 28%) 만성독성도 더 높게 나타났다(39%: 25%).³⁾ 이 연구 결과를 토대로 식도암의 비수술적 치료법은 동시 화학-방사선치료가 주된 치료 방법이 되었으나 여전히 45%라는 높은 국소재발율이 남아야 할 과제로 대두되었다.

2001년 화학-방사선 동시치료와 방사선 단독치료에 대한 13개의 무작위 비교 연구에 대한 메타분석에서 동시 병합치료는 2년째 사망률을 8% 더 낮출 수 있으며 국소재발을 5% 더 줄일 수 있는 것으로 나타났다⁶⁾이며 독성의 정도는 더 심하게 나타났다.⁶⁾

동시 병합치료에도 불구하고 높은 국소재발률을 극복하기 위해 Intergroup 0122에서는 동시 병합치료전에 선행 화학요법을 3회 시행하고, 항암제의 용량을 늘이고 횟수도 4회에서 5회로 그리고 방사선량도 50 Gy에서 64.8 Gy로 올려 제 2상 임상시험을 하였다. 38명의 대상 환자에서 중앙생존기간 20개월, 5년 생존율 20% 그리고 국소재발을 39%의 결과는 RTOG 8501의 결과와 유사한 결과를 나타내었다. 치료에 대한 독성도 높아 치료와 관련된 사망이 9%로 높게 나타났지만 이 연구에서는 방사선량을 64.8 Gy까지 증량해도 환자가 견딜만 하다는 것을 확인시켜주었다.⁷⁾

이 결과를 토대로 Intergroup 0123에서는 RTOG 8501의 후속 연구로서 동시병합치료를 시행하면서 방사선량을 50 Gy에서 64.8 Gy까지 증량하여 50 Gy군에 비해 생존율 향상이 이루어지는지 비교연구를 시행하였다. 그 결과 고선량군과 저선량군에서 중앙생존기간이 13개월: 18개월, 2년생존율 31%: 40%, 국소재발률 56%: 52%로 통계적인 유의성이 나타나지 않았고 오히려 고선량군에서 더 생존율이 낮은 경향을 나타내었다. 치료에 따른 사망이 고선량군에서 11명 저선량군에서 2명이 있었지만, 고선량군에서 사망한 11명중 7명은 50 Gy 이하에서 사망을 하여 선량과도 큰 상관 관계는 없었다. 이처럼 고선량군에서 생존율의 향상이 없었던 것은 치료에 대한 독성으로 치료가 중단되어 방사선치료 기간

이 길어 졌던 점, 그리고 5-FU의 용량이 계획보다 낮게 치료된 점등이 분석되었다.⁸⁾ 따라서 현재로서 동시 병합치료시 방사선량은 50.4 Gy가 표준으로 제시되고 있다.

3. 관내 근접치료

최근 Iridium 192를 이용한 고선량률 근접치료로 주 2-3회 씩 분할 치료가 가능해지고 특히 식도암의 경우 식도내 관을 삽입하여 관내 근접 방사선치료가 가능하므로 식도 주변의 정상 장기에 방사선량을 최소화하면서 암조직에 방사선량을 올릴 수 있게 되었다.

Okawa 등⁹⁾은 60 Gy의 방사선치료후 부분관해 이상의 반응을 나타낸 환자들을 무작위로 관내근접치료 10 Gy/2fr/2주를 치료하는 군과 대조군으로 나누어 비교한 결과 양군간에 생존율과 독성에 있어 유의한 차이가 없었다.

Calais 등에 의한 보고에 따르면 60 Gy의 방사선치료와 동시화학요법을 3회 시행 후 고선량률 근접치료를 이용하여 주 1회 5 Gy 씩 2회 부가치료를 한 결과 5년 생존율 18%, 국소재발률 43% 그리고 11%의 중증의 만성합병증을 보고하였다.¹⁰⁾ RTOG 9207의 연구에서는 50 Gy의 방사선과 함께 동시화학요법 후, 3차 방사선치료 시에 주당 5 Gy씩 3회 치료하는 방법으로 치료하였으나 몇례의 식도-기관 누공이 발생하면서 2회로 줄여 치료를 시행하였다. 그 결과 73%의 높은 완전 관해율, 그리고 첫 재발부위로 국소재발이 27%의 고무적인 결과가 나왔으나 급성 독성이 G3 58%, G4 26%로 높았고, 치료에 따른 사망이 8% 그리고 연간 누공의 발생이 18%나 되어 관내 근접치료시 많은 주의가 요망되는 실정이다.¹¹⁾ 미국 근접치료학회에서는 식도암의 길이가 10 cm 이하이고 원격전이 없는 경우에 근치 목적으로 시행하도록 권장하고 있으며 기관 혹은 기관지를 침범한 경우, 경부식도암 그리고 협착이 심한 경우는 비적응증이라고 하였다. 관(applicator)의 직경은 6-10 mm는 되어야 하며 동위원소로부터 1 cm 부위에 주 1회 5 Gy씩 2회 치료를 권장하고 있으며 화학치료와 동시치료는 금하고 있다.¹²⁾

연세암센터의 보고에 따르면 외부방사선치료와

관내근접치료를 병행하여 완전 관해가 유도된 경우 80%의 높은 국소제어율을 나타내었으며, 초기병기 이고 병소의 길이가 5cm 이하인 경우 정중앙생존기간의 연장효과는 있었으나 생존율의 차이를 나타내지는 못하였다.²⁶⁾

II. 수술의 보조적 치료

1. 수술후 방사선치료

식도암에 대한 치료로 근치적 절제술을 시행한 후 국소 재발률은 약 30-70%정도로 보고되고 있으며 이를 줄이기 위해 보조적인 치료로 방사선치료가 시도 되어왔다. Kasai등은 후향적 분석에서 수술후 방사선치료를 받은 경우 5년 생존율이 38% 수술만 받은 군 20%로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으며 특히 림프절 전이가 없는 환자에서 방사선치료를 시행한 결과 5년 생존율이 87.5%, 수술단독군 27.3%로 차이를 나타내었다고 하였다.¹³⁾

1991년 Teniere등은 식도의 편평상피세포암 환자로 수술을 받은 환자 221명을 대상으로 수술 단독군과 수술후 방사선치료 군으로 나누어 다기관 전향적 비교연구를 시행한 결과를 보고하였다. 방사선치료는 T-모양으로 쇄골상부 림프절, 종격동 림프절을 포함하고 아래로는 종양위치에서 3-5cm 까지 포함하는 범위로 1.8 Gy/fr, 45-55 Gy/5-6주 를 조사 하였다. 그 결과 5년생존율에서 양 군간에 유의한 차이는 없었으며 5년 무병생존율은 수술단독군 70%, 수술 후 방사선치료군 85%로 통계적 유의성은 없었으나 방사선치료 군에서 재발이 낮게 나타났다. 이것은 특히 림프절 전이가 없는 환자에서 방사선치료를 시행한 경우 국소재발이 10%로 대조군 35%에 비해 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다. 그러나 림프절 전이가 있는 경우에는 국소재발율에서 차이를 나타내지 않았다. 비록 방사선치료군에서 국소재발이 낮게 나타났으나 치료에 따른 합병증도 23%로 나타났고 5%에서는 치료를 마치지 못하였다.¹⁴⁾

1993년 Fok 등도 수술을 시행한 식도암환자를 대상으로 수술 후 보조적 방사선치료의 효과에 대한 전향적 비교연구 결과를 보고하였다. 수술 후 4-6주후 방사선치료를 시행하였으며 조사범위는 6-9cm 폭

으로 위, 아래로는 종양의 경계에서 5cm까지 포함하였고 1회 350 cGy씩 주 3회, 5주간 4900 cGy를 조사하였다. 그 결과 정중앙 생존기간에서 방사선치료군 8.7개월, 대조군 15.2개월(p=0.02)로 방사선치료군에서 유의하게 낮은 생존율을 나타내었고 방사선치료에 대한 부작용으로 흉부에 위치한 위에서 합병증이 37%(대조군 6%)로 높게 나타났는데 이 환자의 70%는 위궤양, 위출혈의 부작용이었으며 출혈이 있었던 환자의 30%는 사망하였다. 그러나 방사선치료군에서 통계적으로 유의하게 국소재발률이 낮았으나(p=0.02) 원격재발률에서는 차이가 없었다. 이 연구에서는 홍콩의 방사선치료여건상 매일치료가 어려운 상황에서 주 3회 치료로 1회당 350 cGy의 높은 방사선량이 합병증의 원인이라고 생각되며 부작용으로 인한 사망으로 인해 방사선치료의 역할을 규명하는데는 실패하였다.¹⁵⁾

1995년 Zieren등도 근치적 절제술후 수술후 방사선치료(n=33)의 효과를 규명하기 위한 전향적 비교연구 결과를 보고하였는데 수술단독군(n=35)에 비해 생존율, 무병생존율에 차이가 없었다고 하였고 부작용으로 방사선치료군은 수술후 식도-위 문합부위의 협착의 빈도가 더 높았다고 하였다.¹⁶⁾

연세암센터의 연구결과 병기 III의 경우 수술만을 시행한 경우 생존율 0%인 반면 방사선치료 추가시 20%의 5년 생존율을 나타내어 비록 통계적인 유의성은 없었으나 생존율이 향상되는 경향을 나타내었다. 또한 통계적 유의성은 없었으나 림프절 전이가 있었던 군에서 수술단독군은 생존자가 없었던 반면 방사선치료추가군에서 장기생존자가 더 많았으므로 기존의 보고와는 다른 양상을 나타내었다.¹⁷⁾

식도암의 수술후 방사선치료시 장애점은 흉부에 위치한 위장에 방사선치료범위에 포함된다는 것이다. 일반적으로 위장의 방사선 허용선량은 4500 cGy/5주로 알려져 있는데 이보다 높은 선량에서는 위궤양, 출혈성 위장염의 가능성이 높아진다. 따라서 전산화치료계획을 통하여 흉부 위장의 방사선량을 최소화한다면 수술후 방사선치료는 위장부작용이나 식도-위 문합부 협착율을 더 높이지 않으면서 비교적 안전하게 시행할 수 있는 것으로 생각된다.

지금까지의 한정된 연구결과를 토대로 볼 때 식도

암의 근치적 절제술후 보조적 치료로서 방사선치료는 일부 제한적인 군에서 국소재발을 낮추는 효과가 있으나 전체적으로 생존율에는 큰 영향이 없는 것으로 보인다. 그러나 아직 어떤 군에서 방사선치료의 효과가 있는지는 불분명하며 향후 방사선치료기술의 향상과 더불어 부작용을 최소화하면서 수술후 방사선치료를 시행하여 그 결과를 비교하는 것이 필요할 것으로 보이며 궁극적으로 원격전이율을 낮추기 위한 효과적인 항암제치료와의 병행치료에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

2. 수술전 방사선치료

Esophageal Cancer Collaborative Group에서는 1998년 식도암의 수술전 방사선치료에 대한 전향적 무작위 비교 연구에 대한 메타분석에서 수술전 방사선치료는 생존을 향상에 대한 뚜렷한 증거는 없다고 보고하였다.¹⁸⁾ 따라서 현재 수술전 방사선치료는 널리 시행되고 있지는 않다.

3. 수술전 항암제-방사선 동시치료

동시 화학-방사선치료가 방사선 단독치료에 비해 더 우월한 치료법임에도 불구하고 45%이상의 높은 국소재발률을 극복하여야 할 과제이다.³⁾ 이에 대한 방법의 하나로 선행 화학-방사선치료후 수술을 시행하는 방법이 최근 많은 연구가 되고 있다.

Urba등은 수술전 cisplatin, 5-FU와 함께 방사선을 1.5 Gy bid로 총 45 Gy를 치료한 후 수술을 시행한 군과 수술단독군을 비교하였다. 3년 생존율에서 32% : 15%로 통계적으로 유의한 차이를 보였고 국소재발률도 19% : 39%로 차이를 나타내었다.¹⁹⁾ Walsh등도 두 차례의 cisplatin, 5-FU 화학치료와 함께 40 Gy/3주의 방사선 동시치료를 시행 후 수술한 군과 수술 단독군을 비교하였는데 3년 생존율에 있어 32% : 6%로 유의한 차이를 나타내었다.

이 연구에서는 높은 수술 후 사망률(9%)과 수술단독군의 저조한 생존율이 지적되었다.²⁰⁾ EORTC에서도 cisplatin 만을 사용하여 방사선을 3.7 Gy씩 5회 치료후 2주 쉬고 다시 3.7 Gy x 5회 치료한 후 수술을 시행한 군과 수술 단독군을 비교하였다. 3년 무병생존율은 40% : 28%로 유의한 차이를 보였으나 전

체 3년 생존율은 36%로 동일하였다.²¹⁾ Intergroup에서는 수술 전 보조치료의 효과를 규명하기 위해 두 차례의 cisplatin, 5-FU 치료와 함께 50.4 Gy의 방사선치료 후 수술을 시행하는 군과 수술 단독군을 비교하는 연구(CALGB 9781)를 계획하였으나 환자부족으로 연구는 중단되었다.

이처럼 세 가지의 치료법을 모두 사용하여 좀더 높은 치료결과가 나타나기도 하지만 이에 따른 독성도 그만큼 더 큰 것도 사실이다.

III. 완화적 치료

연하곤란은 환자가 사망 때까지 삶의 질을 저하시키는 중요한 문제이다. 일반적으로 방사선치료 시 연하곤란의 증상호전은 약 70-80%에서 이루어진다.²²⁾ Coia 등의 보고에 따르면 치료 2주 만에 환자의 45%에서 증상호전이 있으며 6주 치료가 끝날 때 83%의 환자가 증상호전(soft food or solid food)을 보였다. 최대증상호전까지의 중앙기간은 4주였고 사망 시까지 환자의 50%에서 증상호전이 유지되었다.²³⁾

관내 근접치료를 시행하였을 때 증상 완화율은 약 40-90% 정도로 보고되는데 근접치료의 특성상 동위원소로부터 1 cm 이상까지 종양이 있을 때는 그 효과가 낮거나 오래 지속되기 어렵다.²⁴⁾ American Brachytherapy Society에서는 국소적으로 진행된 식도암환자에서 증상완화 효과를 높이기 위해 방사선치료 50 Gy에 추가적으로 관내근접치료를 10-14 Gy/2fr을 권장하고 있으며 이전에 방사선치료를 받은 사람은 30 Gy 치료후 같은 양의 근접치료를 권하고 있다.¹²⁾

말기 환자이거나 전신상태가 나쁜 경우 7 Gy 3회, 혹은 15 Gy 1회만으로도 70-100%의 증상완화 효과를 보고하기도 한다.²⁴⁾⁻²⁵⁾

맺는말

식도암의 치료에 있어 병기별로 다양한 치료방침을 적용할 수 있으나 현재까지의 연구결과를 토대로 수술 가능한 병기에서 동시 화학-방사선치료의 결과는 수술의 결과와 유사한 소견을 보이고 있으며 방사

선 단독치료보다는 우수한 성적을 나타내고 있다. 세 가지 치료를 모두 시행하는 방법은 선택된 환자에서 우수한 결과를 나타내고 있으나 치료에 따른 독성을 고려하여 좀더 비교 연구가 필요하다고 생각한다.

참고문헌

- De-Ren S. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:334.
- Okawa T, Kita M, Tanaka M, Ikeda M. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:49-54.
- 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
- Shi X, Yao W, Liu T. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;51:21-26.
- Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C, and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29-36.
- Cochrane-Database-Syst-Rev. 2001; (2): CD002092
- Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP. 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.
- Minsky B, Pajak T, 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(5):1167-1174
- Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:623-628
- Calais G, Dorval E, Louisot P, et al. Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for stages IIB and III esophageal carcinoma: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:769-775.
- Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, et al. 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;37:593-599.
- Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:127-132.
- Kasai M, Mori S, Watanabe T. Follow-up results after resection of thoracic esophageal carcinoma. *World J Surg* 1978;2:543-551

14. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. 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
15. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113:138-147
16. Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Muller RP, Staar S. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg* 1995;19:444-449
17. 이창걸, 김충배, 정경영, 이두연, 성진실, 김귀언, 서창욱. 식도암에서 근치적 절제술 후 방사선치료의 역할. *대한방사선종양학회지* 2002;20:316-322
18. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (oesophageal cancer collaborative group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:579-583.
19. Urba S, Orringer M, Turrisi A, et al. A randomized trial comparing surgery (S) to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients (pts) with resectable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:277(abst).
20. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. 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. Caspers RJJ, Welvaart K, Verkes RJ, Hermans J, Leer JWH. The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1988;12:15-23.
23. Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE, Martin EE, Hanks GE. Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer* 1993;71:281-286.
24. Sur RK, Donde B, Levin VC, Rad FF, Mannell A. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:447-453.
25. Jager J, Langendijk H, Pannebakker M, Rijken J, Jong J. A single session of intraluminal brachytherapy in palliation of esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1995;37:237-240.
26. 이창걸, 서창욱, 김귀언, 추성실, 정은지, 김우철. 식도암치료에 있어 관내근접치료의 역할. *대한방사선종양학회지* 1995;13:331-338