

## 국소 진행된 식도암에 대한 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학요법: 치료 성적과 예후인자에 대한 연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학과\*, 흉부외과<sup>†</sup>, 혈액종양내과<sup>‡</sup>

김해영\* · 안용찬\* · 김관민<sup>†</sup> · 김진국<sup>‡</sup> · 심영목<sup>†</sup> · 임영혁<sup>‡</sup>

**목적:** 본 연구는 국소 진행된 식도암 환자들에 대하여 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학요법을 적용한 치료 성적과 예후인자에 대해 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 1998년 3월부터 2005년 5월까지 삼성서울병원에서 식도암으로 진단 받고 수술 전 동시병용 방사선 항암화학요법을 적용한 환자는 모두 68명이었다. 이들 중 원발병변이 흉곽 내 식도에 위치하고, 조직형이 편평상 피암이며 임상병기가 T3이상 또는 N1이상 또는 혈행성 원격전이 없이 절제 가능한 원격 림프절에 전이가 국한되어 있는 M1A/B병기이며 다른 내과적 질환이나 이차암이 없는 61명의 환자들에 대해 분석을 시행하였다. 방사선치료는 임상 검사 등으로 확인된 병변에 대하여 5주 동안 45 Gy를 조사하였고, 항암화학요법은 2 주기의 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>/day, days 1-4 & 29-32)와 Cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>/day, days 1 & 29)을 방사선치료와 동시에 병용하였다. 수술은 방사선-항암화학요법 종료 후 4~6주경에 계획하였으며 53명에 대해 Ivor-Lewis 술기와 2-영역 혹은 3-영역 림프절 적출술을 시행하였다.

**결과:** 57명이 예정된 방사선-항암화학요법을 완료하였고(93.4%) 수술을 거부하거나 수술 전 방사선-항암화학요법 중 질병이 진행된 8명의 환자를 제외한 53명(86.8%)에서 식도 절제술을 시행하였는데, 이 중 49명(92.6%)에서 완전절제가 가능하였으며 38명(71.6%)에서 병기하강을 얻을 수 있었고, 17명(32.0%)에서 병리학적 완전 관해를 얻었다. 1명이 수술 후 호흡기 합병증으로, 1명이 방사선 병용 항암화학치료 연관 폐렴으로 사망하여 치료 연관 사망률은 3.2%였다. 전체 61명의 중앙 생존기간은 30개월, 2년 및 5년 생존율은 각각 59.0%와 38.0%였으며 수술을 시행한 53명의 중앙 생존기간은 37개월, 2년 및 5년 생존율은 각각 61.6%와 40.1%였고, 중앙 무병 생존기간은 24개월, 2년 및 5년 무병생존율은 각각 53.3%와 41.8%였다. 전체 환자의 생존율에 영향을 미치는 예후인자는 수술 여부였으며 수술을 시행한 환자의 생존율이 단변량 분석(p=0.03)과 다변량 분석(p<0.01)에서 수술을 시행하지 않은 환자의 생존율에 비해 높았다. 수술을 시행한 환자를 대상으로 한 단변량 분석 결과 수술 전 임상병기가 IV병기가 아닌 경우, 수술 후 병리학적 완전관해를 얻은 경우 유의하게 생존율과 무병생존율이 높았으나 다변량 분석에서 의미 있는 예후인자는 없었다. 수술을 시행한 53명 중 5명(9.4%)에서 국소재발이, 10명(18.8%)에서 국소재발 및 원격전이가, 12명(22.6%)에서 원격전이가 발생하였다.

**결론:** 국소 진행된 병기의 식도암에서 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법으로 양호한 병기 하강률, 장기 생존율을 얻을 수 있었고 원격 림프절 전이가 없는 경우, 수술 후 병리학적 완전관해를 얻은 경우에서 높은 장기 생존율을 보였다.

**핵심용어:** 식도암, 수술 전 치료, 동시병용 방사선-항암화학요법

### 서론

우리 나라의 통계 자료를 보면 식도암은 위장관에서 발생하는 악성종양 중 위암, 대장암 다음으로 흔한 종양으로 최근 10년 동안 발병빈도가 계속 증가하여 2002년 한 해 동안 1,600 여명의 환자가 식도암으로 진단되었고, 1997년

이 논문은 2007년 5월 22일 접수하여 2007년 7월 18일 채택되었음.  
책임저자: 안용찬, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학과  
Tel: 02)3410-2602, Fax: 02)3410-2619  
E-mail: ycahn@smc.samsung.co.kr

이후 매년 1,500 여명이 식도암으로 사망한 것으로 조사되었다.<sup>1)</sup> 수술 절제는 식도암의 표준치료이지만 종양이 완전 절제 된 후에도 과반수 이상의 환자에서 국소 재발 혹은 원격전이가 발생하고, 수술 단독에 의한 5년 생존율은 10~35% 수준에 불과하여 그 예후는 불량한 편이다.<sup>2~6)</sup> 식도암의 수술 단독 치료의 한계를 극복하고 개선하기 위해 추가되는 수술 전 선행 항암화학요법은 일부의 3상 연구 및 메타-분석에서 환자들의 생존 기간 증가에 어느 정도 기여한 것으로 보고되었지만 여러 연구에서 일관된 결과를 얻지는 못하였고,<sup>7~10)</sup> 수술 단독에 비해 항암화학요법의 주된 효과라 할 수 있는 원격전이의 감소도 얻지 못하였다.<sup>11~12)</sup> 한편 국소 재발을 감소시키기 위한 목적으로 시행 된 수술 전 선행 방사선치료는 Gignoux 등<sup>13)</sup>의 3상 연구에서 수술 단독에 비해 국소재발을 감소시킨 것으로 나타났으나, Wang 등<sup>14)</sup>의 3상 연구에서는 의미 있는 국소 재발의 감소나 생존율의 증가는 없었다. 이처럼 수술 전 선행 항암화학요법 혹은 방사선치료는 국소 재발 및 원격전이의 감소와 생존율 향상의 목적 달성에 실패한 것으로 판단된다. 근래에는 방사선치료, 항암화학요법, 수술 절제를 모두 병용하는 통합치료(tri-modality therapy)가 널리 시행되는데 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법은 종양의 크기를 감소시켜 병기하강을 얻어 종양의 근치적 절제 가능성을 높이고, 미세 전이 병소를 조기에 치료하며, 방사선-항암화학요법 후에도 잔존하는 병소를 수술로 제거 할 수 있는 장점이 있다. 식도암에 대한 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법은 이와 같은 장점을 바탕으로 하여 궁극적으로 환자들의 생존율을 향상시킬 수 있을 것으로 기대되어 최근 그 적용이 늘어나고 있으나 치료 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.

본 연구는 국소 진행된 식도암 환자들에게 시행한 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법의 치료 순응도, 병기 하강율, 생존율, 생존율에 영향을 미치는 예후인자 및 초기 실패양상을 분석하여 이 치료 방침의 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

본 연구의 포함 기준은 (1) 원발병소의 위치가 흉부 식도이고, (2) 세포조직형이 편평 상피세포암이고, (3) AJCC TNM 병기<sup>15)</sup>가 T3 이상 또는 N1 이상이면서 전이된 영역 또는 원격 림프절이 흉부외과의사에 의해 절제 가능하다고 판단되고, (4) 혈행성 원격전이가 없고, (5) 전신수행능력(ECOG performance status)이 2 이하이고, (6) 식도암 이

외의 2차암이 없고, (7) 간, 신, 골수기능 등이 본 치료 방침을 견딜 정도로 양호한 경우로 제한하였다. 1998년 3월부터 2005년 5월까지 식도암으로 진단 받고 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법을 받은 환자는 모두 68명이었는데, 이들 중 위의 포함 기준에 맞지 않는 6명(동시 발생 위암 3명, 동시 발생 방광암 1명, 동시 발생 간암 1명, 만성 간경화 1명)과 추적 관찰이 불가능하였던 1명 등 7명을 제외한 61명의 환자들을 대상으로 본 연구의 분석을 시행하였다.

모든 환자들은 진단 시 병력청취 및 이학적 검사, 흉부 X-선 사진, 위-식도 내시경, 흉부 전산화 단층촬영을 시행하였고, 흉부 전산화 단층촬영에서 기관 침범이 의심될 경우 기관지 내시경으로 침범여부를 확인하였다. 또 일부 환자에서는 내시경적 초음파 검사, 양전자 단층촬영술(PET) 및 전신 골스캔 등을 시행하여 병기 결정에 참고하였다.

방사선조사 범위는 임상 및 검사 소견을 종합하여 확인된 원발 종양과 전이 림프절로부터 위-아래로 5 cm의 여유를 두었으며, 전이의 증거가 없는 쇄골상부 및 상복부 림프절에 대한 예방적 방사선조사는 시행하지 않았다. 모의 치료의 방법으로 연구 기간의 초반에는 주로 투시 촬영에 의한 2차원적 모의치료를, 후반에는 CT 촬영에 의한 3차원적 모의치료를 시행하였다. 방사선조사는 대부분의 경우 10 MV X-선을 이용하였으며 일일선량 1.8 Gy 씩 주 5회 조사하는 통상분할조사법으로 목표선량은 45 Gy였다.

항암 화학요법은 Cisplatin과 5-FU를 이용하여 방사선치료와 함께 1주와 4주에 2회 시행하였다. Cisplatin은 60 mg/m<sup>2</sup>/day의 용량으로 1주와 4주의 첫째 일에 일시 주사하였으며 5-FU는 1,000 mg/m<sup>2</sup>/day의 용량으로 1주와 4주에 각각 4일간 지속 정주하였다.

동시병용 방사선-항암화학요법 종료 4~6주 후 Ivor-Lewis 술기와 2-영역 혹은 3-영역 림프절 적출술을 시행하였으며, 림프절 적출술의 범위는 종양과 전이된 림프절의 위치와 크기 등을 고려하여 흉부 외과의사가 결정하였다.

대상 환자의 추적 관찰은 수술 후 1년 동안 매 4개월 마다 흉부 전산화 단층촬영을 시행하였고 수술 2년 후부터 매 6개월 마다 흉부 전산화 단층촬영 및 위-식도 내시경을 시행하여 재발 유무를 확인하는 것을 원칙으로 하였다. 항암치료와 방사선치료의 부작용은 RTOG 등급<sup>16)</sup>을 이용하여 분류하였고, 생존율의 계산은 Kaplan-Meyer 법을, 생존율간의 비교는 log rank 법을 각각 사용하였으며, 예후 인자의 다변량 분석은 Cox regression model을 이용하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특징

대상환자의 추적 관찰 기간은 중앙값 19개월(2~80개월)이었고, 남자 58명, 여자 3명이었으며, 연령의 중앙값은 59세(47~73세)였고, ECOG활동치는 0이 2명, 1이 58명, 2가 1명이었다. 종양의 위치는 상부 흉부식도가 19명(31.1%), 중부 흉부식도가 29명(47.6%), 하부 흉부식도가 13명(21.3)이었고, 세포 분화도는 well differentiation이 6명(9.8%), moderate differentiation이 44명(72.1%), poorly differentiation이 5명(8.1%)이었으며, 분화도를 알 수 없는 경우가 6명(10%)이었다. 종양의 병기는 2002년 AJCC 체계에 따라 II병기가 4명, III병기가 32명, IVA병기가 14명, IVB병기가 11명이었다(Table 1).

2. 치료의 순응도

57명(93.4%)이 계획된 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법을 완료하였다. 1명의 환자는 백혈구 감소증으로 두 번째 항암 화학치료를 시행하지 못하였고, 2명의 환자는 오심과 구토로 항암 화학치료를 거부하였으며, 1명의 환자는

수술 전 치료 도중 진행병변으로 판단되어 계획된 치료 일정을 완료하지 않고 조기에 수술을 시행하였다.

전체 환자 중 수술 전 치료 완료 후 수술 거부 5명, 출혈로 인한 사망 1명, 진행병변으로 인한 수술절제 불가능 1명 등 7명과 완전관해의 소견으로 수술을 보류한 1명 등 모두 8명을 제외한 53명(86.8%)이 식도 절제술을 시행받았는데, 이 중 51명(96.2%)에서 육안적 완전절제가 가능하였고, 2명(3.8%)은 육안적으로 잔존 종양을 남겨 불완전절제가 시행되었다.

3. 급성 치료 부작용 및 치료연관 사망

수술 전 방사선 병용 항암화학요법과 관련된 급성 부작용으로 RTOG 기준에 의한 Grade 3 이상의 백혈구 감소증이 6명(9.8%), 혈소판 감소증이 1명(1.6%), 식도염이 2명(3.2%)이 있었는데 모두 가역적으로 대증요법으로 회복되었다(Table 2). 식도 절제술 시행 환자 중 7명의 환자가 수술로 인한 성대마비가 있었고 7명의 환자가 수술 후 폐렴이 발생하였으며 1명의 환자는 문합부 출혈이 발생하여 내시경적 지혈술을 시행하였다.

2명(3.2%)의 환자가 치료와 관련된 부작용으로 사망하였는데, 식도절제술 후 38일째 급성 호흡부전증으로 1명이 사망하였고, 방사선 병용 항암화학치료 종료 30개월 후 치료 연관 폐렴으로 1명이 사망하였다.

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

	No. of patients (%)
Age	
Range (median)	47~73 (59) years
≤ 60 years	33 (54.1)
> 60 years	28 (45.9)
Gender	
Male	58 (95.1)
Female	3 (4.9)
ECOG performance status	
0	2 (3.7)
1	57 (92.6)
2	2 (3.7)
Tumor site	
Upper thorax	19 (31.1)
Mid thorax	29 (47.6)
Lower thorax	13 (21.3)
Histologic differentiation	
Well differentiation	6 (9.8)
Moderately differentiation	44 (72.3)
Poorly differentiation	5 (8.1)
Unknown	6 (9.8)
Clinical stage	
IIA (T3N0M0)	3 (4.9)
IIB	1 (1.6)
III	32 (52.4)
IVA	14 (22.9)
IVB	11 (18.2)

4. 치료 반응

53명의 환자에서 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법에 의한 병리학적 반응을 평가 할 수 있었다. 수술 전 임상병기 cT3 49명 중 36명(73.4%)에서, cT4 4명 중 2명(50.0%)에서 수술 후 병리 조직 검사상 T병기 하강이 있었고 수술 전 임상검사에서 영역 림프절 전이(cN1)가 의심되

Table 2. Acute Toxicities during Preoperative Concurrent Radiochemotherapy

	RTOG* grade				
	0	1	2	3	4
Hematologic					
Absolute neutrophil count	20	14	21	5	1
Platelet	43	16	1	1	-
Hemoglobin	31	29	1	-	-
Non-hematologic					
Upper gastrointestinal	29	21	11	-	-
Lower gastrointestinal	52	8	1	-	-
Esophagus	4	30	25	2	-

\*Radiation Therapy Oncology Group

Table 3. Impact of Preoperative Concurrent Radiochemotherapy on Down-staging by Comparisons of Initial and Postsurgical AJCC Stages (6th Edition)

A) T stage							
Initial stage	Post-surgical stage					Total	
	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4		
cT3	22	5	9	11	2	49	
cT4	2	-	-	-	-	4	
Total	24	5	9	11	2	53	

B) N stage			
Initial stage	Post-surgical stage		Total
	pN0	pN1	
cN0	4	1	5
cN1	26	22	48
Total	30	23	53

C) M stage				
Initial stage	Post-surgical stage			Total
	pM0	pM1	pM2	
cM0	28	-	2	30
cM1A	9	4	-	13
cM1B	6	-	4	10
Total	43	4	6	53

D) AJCC stage							
Initial stage	Post-surgical stage						Total
	0	I	II	III	IVA	IVB	
II	1	-	-	-	-	-	1
III	10	3	8	6	-	2	29
IVA	4	2	3	1	3	-	13
IVB	2	-	3	1	-	4	10
Total	17	5	14	8	3	6	53

있던 48명 중 26명(54.1%)에서 수술 후 병리조직 검사에서 림프절 전이가 없는 것으로 확인되었으며, 수술 전 원격 림프절 전이(cM1A/cM1B)가 의심되었던 23명 중 15명(65.2%)에서 수술 후 병리조직 검사에서 원격 림프절 전이가 없는 것으로 확인되어, AJCC병기의 하강률은 71.6% (38/53)이었다(Table 3).

5. 생존율

전체 생존 환자의 추적관찰 기간은 10개월에서 80개월 (중앙값 24개월)이었다. 전체 환자 61명의 2년, 5년 생존율

(Overall survival, OS) 및 중앙 생존기간은 각각 59.0%, 38.0%, 30개월이었다. 수술을 시행한 53명의 2년, 5년 생존율 및 중앙 생존기간은 각각 61.6%, 40.1%, 37개월이었으며 수술을 시행하지 않은 8명의 2년 생존율 및 중앙 생존기간은 각각 20%, 10개월이었다(Fig. 1). 수술을 시행한 환자의 2년, 5년 무병생존율(Disease-free survival, DFS) 및 중앙 무병 생존기간은 각각 53.3%, 41.8%, 24개월이었으며 5년 국소재발억제율(Loco-regional relapse free survival)과 5년 무전이생존율(Distant metastases free survival)은 각각 69.8%와 41.8%이었다(Fig. 2).

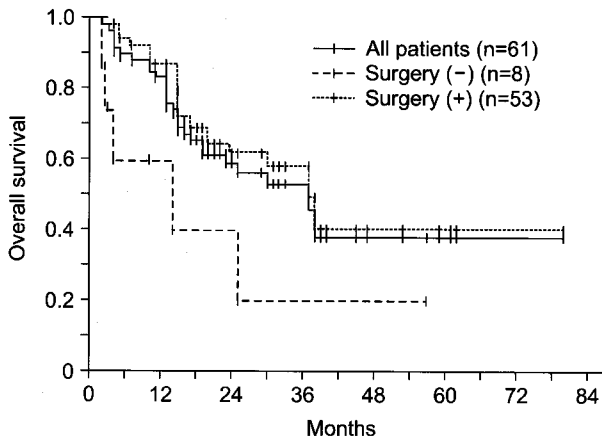


Fig. 1. Overall survival rate.

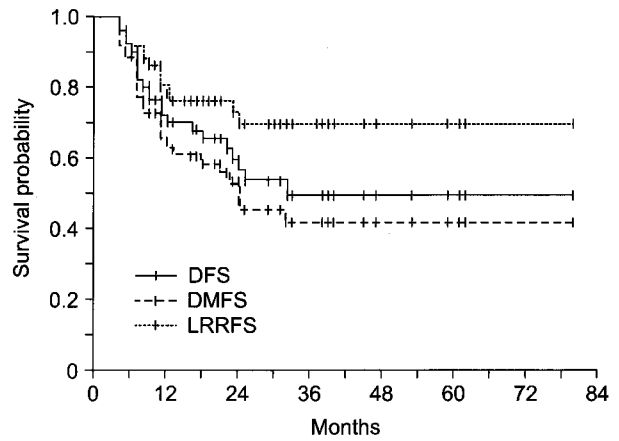


Fig. 2. Disease-free survival rates of 53 patients who underwent resection. DFS: disease-free survival rates, LRRFS: loco-regional relapse-free survival rate, DMFS: distant metastasis-free survival rate.

Table 4. Prognostic Factors Potentially Affecting Survival

A) Among All Patients (n=61)					
End point	Factor	2-year survival rate	p-value		
			Univariate	Multivariate	
OS*	Surgical resection	61.6%	0.03	<0.01	
	Non-surgical resection	20.0%			
B) Among Patients who Underwent Resection (n=53)					
End point	Factor	2-year survival rate	p-value		
			Univariate	Multivariate	
OS*	cM	M0	71.6%	0.04	0.62
		M1A/M1B	48.9%		
	cStage	II/III	71.6%	0.04	0.38
		IV	48.9%		
	pT	T0	78.7%	<0.01	0.31
		T1/T2/T3/T4	44.2%		
	pN	N0	78.1%	<0.01	0.28
		N1	57.9%		
	pM	M0	69.5%	<0.01	0.40
		M1A/M1B	-		
pStage	p0	81.9%	<0.01	0.78	
	I/II/III/IV	50.6%			
DFS <sup>†</sup>	cM	M0	63.7%	0.01	0.57
		M1A/M1B	25.3%		
	cStage	II/III	63.7%	0.01	0.41
		M1A/M1B	25.3%		
	pT	T0	69.8%	<0.01	0.24
		T1/T2/T3/T4	23.7%		
	pM	M0	54.4%	<0.01	0.59
		M1A/M1B	-		
	pStage	p0	68.6%	0.03	0.30
		I/II/III/IV	37.1%		

\*overall survival, <sup>†</sup>disease free survival

6. 예후인자

전체환자의 나이, 성별, 수술여부, 조직학적 분화도, 종양의 위치, 수술 전 T병기, 수술 전 N병기, 수술 전 M병기 및 수술 전 AJCC병기 중 생존율에 영향을 미치는 인자는 수술 여부였으며 수술을 시행한 환자의 생존율이 단변량 분석(수술한 환자의 2년 생존율 61.6%, 수술하지 않은 환자의 2년 생존율 20.0%,  $p=0.03$ )과 다변량 분석( $p<0.01$ ) 모두에서 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다(Table 4, Fig. 1).

수술을 시행한 환자의 나이, 성별, 조직학적 분화도, 종양의 위치, 완전 절제 유무, 수술 전 병기(cT/cN/cM), 수술 전 AJCC병기, 수술 후 병기(pT/pN/pM) 및 수술 후 병리학 적 완전관해 여부 중 생존율에 영향을 미치는 인자는 단변량 분석에서 cM병기, 수술 전 AJCC병기, pT/pN/pM 병기, 수술 후 병리학 적 완전관해 여부로 나타났으며, cM0병기인 경우, AJCC병기가 cIV가 아닌 경우, pT0/pN0/pM0병기인 경우에서 생존율이 높았으나 다변량 분석에서 생존율에 유의한 영향을 미치는 인자는 없었다. 수술 시행한 환자의 무병생존율에 영향을 미치는 인자는 단변량 분석 결과 cM병기, 수술 전 AJCC병기, pT병기, pM병기였으며 cM0병기인 경우, AJCC병기가 cIV가 아닌 경우, pT0/pM0 병기인 경우에서 무병생존율이 높았으나 다변량 분석에서 무병생존율에 유의한 영향을 미치는 인자는 없었다(Table 4).

7. 치료실패 양상

수술을 시행한 53명의 환자를 대상으로 최초 실패양상을 분석하였다. 53명의 환자 중 27명(50.8%)의 환자에서 치료실패가 발생하였는데 국소재발이 발생한 환자가 5명(9.4%), 원격전이가 발생한 환자가 12명(22.6%), 국소재발 및 원격전이가 동시에 발견된 환자가 10명(18.8%)이었다. 국소재발 부위는 영역림프절(12명), 문합부(2명), 영역림프절과 문합부(1명)이었고 원격전이 부위는 폐(5명), 뼈(5명), 원격림프절(3명), 원격림프절 및 타장기(5명), 간, 신장, 뇌, 부신(각 1명) 등이었다. 수술 후 병리학 적 완전반응을 보인 환자 17명 중 6명(35.1%)에서 치료실패가 발생하였는데, 국소재발이 발생한 환자가 2명(11.7%), 원격전이가 발생한 환자가 3명(17.6%), 국소재발 및 원격전이가 동시에 발생한 환자가 1명(5.8%)이었다. 한편, 수술 후 병리학 적 완전반응을 보이지 않은 환자 36명 중 21명(58.3%)에서 치료 실패가 발생하였는데 국소재발이 발생한 환자가 3명(8.3%), 원격전이가 발생한 환자가 9명(25.0%), 국소재발 및 원격

Table 5. Pattern of Initial Failure in Patients with Esophagectomy (n=53)

Pattern of failure	Stage	
	p0 (n=17)	pI/II/III/IV (n=36)
Failure, total	6	21
Locoregional failure		
Regional lymph node	3	9
Anastomosis site	0	2
Regional lymph node and anastomosis site	0	1
Distant metastases only		
Lung	1	3
Bone	1	2
Liver	0	1
Other	1	3

전이가 동시에 발생한 환자가 9명(25.0%)이었다(Table 5).

고안 및 결론

식도는 장막이 없어 암이 발생할 경우 종양이 주변 조직으로 침윤하기 쉬우며, 점막하 림프절이 풍부하게 발달되어 종양이 영역 림프절로의 단계적 전이를 거치지 않고도 원격 림프절 전이나 원격장기전이를 일으키기 쉬운 구조로 이루어져 있다.<sup>17)</sup> 또한 대부분의 환자는 종양의 크기가 식도 폐색을 일으킬 정도로 커지기 전까지 자각 증상을 느끼지 못하기 때문에 조기발견이 늦어져 진행 된 병기로 발견되는 경우가 많다.<sup>18)</sup> 식도암 환자를 수술 단독으로 치료한 경우 약 40%의 환자에서는 종양의 완전절제가 불가능하고, 종양이 완전히 절제 된 후에도 국소 재발률이 30%에 이르며,<sup>11)</sup> 수술만을 시행 받은 환자의 5년 생존율은 10~35%정도에 불과한 것으로 알려져 있다.<sup>2~4)</sup> 수술적 절제 없이 동시병용 방사선-항암화학요법으로 치료한 두 개의 Intergroup trial (RTOG85-01,<sup>19)</sup> INT0123<sup>20)</sup>에서는 치료 후 1년째 국소 재발률이 각각 44%, 53%이었고 2년 생존율이 40%와 38%인 것으로 보고하였으며, 방사선-항암화학요법 및 관내 근접치료를 시행한 국내의 연구<sup>21)</sup>에서는 2년 생존율을 29.2%로 보고하여 수술적 절제 없는 동시병용 방사선-항암화학요법으로는 만족할 만한 장기 생존율을 얻지 못하였다. 방사선 단독 치료 혹은 동시병용 방사선-항암화학요법 후의 높은 국소 재발률을 낮추고 장기 생존율을 높이기 위해 수술 전 선행 요법이 시도 되었는데, 이 중 수술 전 선행 항암화학요법을 시행한 연구들은 종양의 완전 절제율이 약 60%라고 보고하였지만 수술 단독치료에 비해

국소 재발율과 원격전이율을 의미있게 감소시키지는 못하였다.<sup>10~12)</sup> 한편, 수술 전 선행 방사선 치료 또한 수술 단독 치료에 비해 종양의 국소 재발율을 감소시키거나 생존기간을 연장시키지 못했다.<sup>13,14)</sup> Leichman 등<sup>22)</sup>이 Cisplatin과 5-FU를 사용한 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법으로 양호한 결과를 보고 한 후 방사선 치료, 항암화학요법, 수술을 병용하는 통합치료가 모색되었고 이에 대한 많은 연구들이 시행되었다.

본 연구에 포함된 61명 환자들 중 57명이 계획된 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법을 완료하여 치료 순응도는 93.4%로 양호하였다. 동시병용 방사선-항암화학요법에 의한 사망과 수술과 연관된 사망은 각각 1명(1.6%/1.8%)으로 다른 연구에서 보고된 방사선-항암요법에 의한 사망율의 평균 3% (0~15%), 수술과 연관된 사망률의 평균 9% (0~29%)<sup>23)</sup>과 비교하여 양호하였다. 방사선-항암요법에 의한 급성 부작용 중 Grade 3 이상의 식도염이 발생한 환자는 2명(3.2%)이었는데 이는 Cisplatin과 5-FU를 이용한 동시병용 방사선-항암화학요법 후 33~64%의 Grade 3 이상의 식도염을 보고한 다른 연구들<sup>24,25)</sup>에 비해 낮은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 본 연구에서 방사선 일일 조사선량을 1.8 Gy로 사용하였고 쇄골상 림프절이나 복부 림프절에 전이의 증거가 없는 경우에는 이들 림프절에 대한 선택적 방사선조사(elective lymph node irradiation)를 시행하지 않아 방사선 조사영역의 범위가 다른 연구들의 방사선 조사영역과 비교하여 크지 않았기 때문으로 생각된다.

조사선량 44~50 Gy의 통상분할방사선치료와 Cisplatin과 5-FU를 병용한 수술 전 방사선-항암화학요법 연구에서는 종양의 평균 완전절제율을 68% (56~100%), 병리학적 완전관해율을 25~40%로 보고하였다.<sup>23,26,27)</sup> 여러 임상연구에서 병기결정에 사용된 검사가 표준화 되어있지 않고 대상 환자들의 임상병기도 다양하여 직접 비교하는 것은 한계가 있겠으나, 본 연구에서 분석된 종양의 완전절제율(92.6%) 및 병리학적 완전관해율(32.0%)은 다른 연구와 비교하여 양호한 것으로 판단된다. 수술 단독 치료 또는 수술 전 항암화학요법 후의 종양 완전절제율이 60% 정도에 불과한 반면,<sup>8,11,20)</sup> 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법을 시행한 본 연구 및 다른 연구들<sup>26)</sup>에서 65% 이상의 환자에서 수술 후 병기하강이 있었으며 평균 68% 이상의 환자에서 종양의 완전절제를 시행 할 수 있었다는 것을 고려해 볼 때 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법이 종양의 병기 하강을 통해 종양의 완전절제율을 높이는데 기여하였다고 생각된다.

수술 전 방사선 병용 항암화학요법과 수술 단독 치료를

비교한 7개의 무작위 비교임상연구<sup>5,29~34)</sup>에서는 환자들의 중앙 생존기간이 6~28개월, 2년 생존율이 23~48%인 것으로 보고하였다. 이밖에 Kleinberg 등<sup>35)</sup>이 상복부 림프절에 전이성 병변이 있는 환자(M1A)를 포함한 92명의 식도암환자에 대해 Cisplatin, 5-FU과 함께 방사선량 44 Gy를 통상분할 조사 후 수술을 시행한 연구에서는 환자들의 중앙 생존기간이 35개월, 5년 생존율이 40%인 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 전체 환자 61명의 중앙 생존기간이 30개월, 2년 및 5년 생존율이 각각 59.0%와 38.0%이었고, 수술을 시행한 환자 53명의 중앙 생존기간은 37개월, 2년 생존율 및 5년 생존율은 각각 61.6%와 41.8%이었다. 본 연구 대상 환자 중 원격 전이 임파절이 있는 종양병기 IV기 환자 25명(40.9%)을 제외한 II기, III기 환자들의 5년 생존율은 50.1%로써, 이는 다른 연구 결과와 비교할 때도 동등하거나 우월한 치료 성적이라고 생각된다.

식도암 환자의 생존율에 영향을 미치는 유의한 예후인자는 종양의 위치, 크기, 병기, 환자의 성별, 나이 등이며 종양의 위치가 상부흉곽에 위치한 경우, 종양의 크기가 5 cm보다 작은 경우, T병기가 낮은 경우, 여성인 경우, 나이가 65세 미만인 경우에 환자들의 생존율이 더 높은 것으로 알려져 있다.<sup>36,37)</sup> 본 연구에서는 전체 환자를 대상으로 한 분석에서 대상 환자들의 생존율(Overall survival, OS)에 유의한 영향을 미치는 인자는 단변량 및 다변량 분석 모두에서 수술 여부인 것으로 나타났고 수술을 시행한 환자들의 생존율이 수술을 시행하지 않은 환자들의 생존율보다 유의하게 높은 것으로 나타났다. 그러나 수술을 시행하지 않은 8명의 환자 중 2명의 환자에서만 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법의 치료선량 45 Gy 이후 추가 방사선 치료를 시행하였으며, 나머지 6명의 환자는 추가적인 방사선 치료 혹은 항암화학치료를 시행하지 않아, 이 환자들에게서는 완치를 위한 충분한 치료를 시행하지 않은 것으로 생각된다. 따라서 동시병용 방사선-항암화학요법 후 수술적 절제를 시행하는 것이 환자들의 생존율을 향상시키기 위한 방법이라고 결론을 내리기는 어려우며 동시병용 방사선-항암화학요법 후 수술적 절제가 필요한지 여부를 알기 위해서는 동시병용 방사선-항암화학요법 후 수술을 시행한 환자군과 동시병용 방사선-항암화학요법만을 시행한 환자군을 비교하는 제 3상 임상연구가 필요하겠다.

수술을 시행한 환자를 대상으로 한 예후인자 분석에서 환자들의 생존율 및 무병생존율에 유의한 영향을 미치는 인자는 단변량 분석 결과 수술 전 원격림프절 전이 여부와 수술 후 병리학적 완전관해 여부인 것으로 나타났는데 수술 전 원격림프절 전이가 없었던 II, III병기 환자들의 5년

생존율이 50.3%인 반면 수술 전 임상검사서 원격림프절 전이가 의심되었던 IV병기 환자들의 5년 생존율은 0%로써 이들의 장기 생존율은 매우 낮은 것으로 나타났다. 원격림프절 전이가 있는 IV병기 환자 중 92.0% (23명/25명)에서 수술적 절제가 가능하였고 수술을 시행한 환자 중 26.0% (6명/23명)에서 병리학적 완전관해를 확인 할 수 있었음에도 불구하고 5년 이상 생존한 환자가 없었고, 수술적 절제 후에 발생 할 수 있는 합병증과 수술로 인한 사망이 발생 할 수 있다는 것을 고려할 때 임상검사서 원격림프절 전이가 의심되는 경우에는 비 수술적 치료를 먼저 고려 하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 한편 병리학적 완전관해를 얻은 환자들의 5년 생존율은 71.9%로 높았으나 병리학적 완전관해를 얻지 못한 환자들의 5년 생존율은 17.7%로써 이들간의 생존율은 단변량 분석에서 통계학적으로 유의하게 차이가 났다. 이는 다른 연구에서도 확인 된 바 있는데, Bates 등<sup>28)</sup>은 병리학적 완전관해를 보인 환자들의 3년 생존율은 65%인 반면 병리학적 완전관해를 얻을 수 없었던 환자들의 3년 생존율은 25%라고 보고하였고, 중앙 추적 관찰 기간이 5년 이상인 두 연구<sup>35,38)</sup>에서는 병리학적 완전관해를 얻은 환자들의 5년 생존율은 각각 60%와 67%인 반면 병리학적 완전관해를 얻지 못한 환자들의 5년 생존율은 각각 27%와 32%로써 병리학적 완전관해 여부에 따라 생존율의 의미 있는 차이를 보고하였다. 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법 후 병리학적 완전관해를 얻은 환자들의 장기 생존율이 높은 이유가 수술 전 방사선-항암화학요법에 의한 효과인지, 예후가 좋은 종양을 선별 한 결과에 의한 것인지에 대해서는 논란의 여지가 있지만 병리학적 완전관해를 얻은 환자들이 장기 생존 할 수 있다는 것을 고려할 때, 병리학적 완전관해율을 높이기 위한 방사선 조사 방법의 변형, 효율적인 항암제의 선택 등을 위한 연구가 더 필요 할 것으로 생각된다.

방사선 병용 항암화학요법 후 수술을 시행한 환자들의 50.8%에서 치료 실패가 발생했는데, 국소재발율이 9.4%, 국소재발 및 원격전이율이 18.8%, 원격전이율이 22.6%로 총 국소재발 및 총 원격전이는 각각 28.2%, 41.4%인 것으로 나타났다. Geh 등<sup>23)</sup>이 수술 전 방사선 병용 항암화학요법을 시행한 27개의 임상연구 대상환자 1256명의 치료실패 양상을 분석한 보고에 따르면, 전체 치료 실패율이 46%이었고, 국소재발이 9%, 국소재발 및 원격전이가 6%, 원격전이가 31%로, 총 국소재발율 및 총 원격전이율은 각각 15%와 37%였다. 본 연구 환자들의 원격전이율이 다른 연구들에 비해 높은 이유는 전체 환자 중 임상병기 IV병기 환자들이 차지하는 비율이 다른 연구 대상 환자에 비해

많았고 이들의 초기치료실패로 원격전이가 많이 발생하였기 때문이라고 생각된다. 한편 Geh 등<sup>23)</sup>의 보고에 의하면 병리학적 완전관해를 얻은 환자군의 치료 실패는 병리학적 완전관해를 얻지 못한 환자군과 다른 실패 양상을 나타내는데, 병리학적 완전관해를 얻은 환자 중 20%에서 치료 실패가 있었고 이 중 국소재발이 3%, 국소재발 및 원격전이가 2%, 원격전이가 15%로 총 국소재발 및 총 원격전이가 각각 5%와 17%로, 국소재발율이 낮은 것으로 보고하였고, Lee 등<sup>32)</sup>은 병리학적 완전관해를 얻은 환자 중 15.4%에서 국소재발이 있었고 15.4%에서 원격전이가 발생하여 Geh 등<sup>23)</sup>의 보고와 비교하여 높은 국소재발이 있었음을 보고하였다. 본 연구에서는 병리학적 완전관해를 보인 환자의 35.1%에서 치료 실패가 발생하였고 국소재발율이 11.7%, 국소재발 및 원격전이율이 5.8%, 원격전이율 17.6%로 총 국소재발 및 총 원격전이율은 각각 17.5%, 23.4%이었다. 본 연구에서 병리학적 완전관해를 보인 17명의 환자 중 6명에서 치료 실패가 발생하였는데, 이들 중 3명의 환자가 임상병기 IV병기 환자였고 모든 환자에서 초기 치료 실패로 원격전이가 발생하였다. 이로 인해 원격전이율이 높아진 것으로 생각되며, 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법 후 병리학적 완전관해를 보인 환자에서도 원격전이가 발생하는 것으로 볼 때 이들에게도 원격전이율을 낮추기 위한 추가적인 항암화학요법이 필요할 것으로 생각된다.

국소 진행된 식도암환자를 대상으로 시행한 수술 전 동시병용 방사선-항암 화학요법에 대한 순응율은 양호하였다. 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법으로 양호한 병기 하강율과 생존율을 얻을 수 있었으며 단변량 분석에서 생존율에 양호한 영향을 미치는 인자로는 수술 전 원격 림프절 전이가 없는 경우와 수술 후 병리학적 완전관해를 얻은 경우인 것으로 나타났다. 수술 전 동시병용 방사선-항암화학요법 후 초기 치료 실패는 주로 원격 전이에 의한 것으로 나타났다.

### 참 고 문 헌

1. Central Cancer Registry Center. Annual Report of the Central Cancer in Korea (2002.01~2002.12). 2003:11
2. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. Br J Surg 1990;77:845-857
3. Lozac'h P, Topart P, Perramant M. Ivor Lewis procedure for epidermoid carcinoma of the esophagus. A series of 264 patients. Semin Surg Oncol 1997;13:238-244
4. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. Cancer 1996;78:1820-1828



5. **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
6. **Aisner J FA, Aroney R.** Pattern of recurrence for cancer of the lung and esophagus. In: Wittes RE, ed. *Cancer Treatment Symposia: Proceedings of the Workshop on Patterns of Failure after Cancer Treatment*. US Department of Health and Human Services, 1983:87
7. **Kok TC LJ, Siersema PD.** Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: final report of a phase III multicenter randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:277a
8. **Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group.** Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-1733
9. **Malthaner RA, Collin S, Fenlon D.** Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001556
10. **Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS.** Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003;10:754-761
11. **Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al.** Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-1984
12. **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
13. **Gignoux M, Roussel A, Paillet B, et al.** The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the E.O.R.T.C. *World J Surg* 1987;11:426-432
14. **Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, Zhang DW.** Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:325-327
15. **Greene FL PD, Fleming ID.** *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. Philadelphia, NW: Lippincott-Raven Co, 2002:113-123
16. **Cox JD SJ, Pajak TF.** Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346
17. **Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, Chandrasoma P, DeMeester TR.** Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies. *Ann Surg* 2001;234:520-530; discussion 530-521
18. **Kelsen D.** Preoperative chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:283-285
19. **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
20. **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
21. **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
22. **Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, et al.** Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984;2:75-79
23. **Geh JI, Crellin AM, Glynne-Jones R.** Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg* 2001;88:338-356
24. **Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al.** Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T (2-3) N (any) M (0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:425-433
25. **Poplin E, Fleming T, Leichman L, et al.** Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 1987;5:622-628
26. **Heath EI, Burtness BA, Heitmiller RF, et al.** Phase II evaluation of preoperative chemoradiation and postoperative adjuvant chemotherapy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2000;18:868-876
27. **Bedenne L, Seitz JF, Milan C, et al.** Cisplatin, 5-FU and preoperative radiotherapy in esophageal epidermoid cancer. Multicenter phase II FFCD 8804 study. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:273-281
28. **Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, Qaqish BF, Tapper JE.** Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:156-163
29. **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
30. **Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al.** Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:659-668
31. **Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al.** A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:1779-1784
32. **Lee JL, Park SI, Kim SB, et al.** A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable

- esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:947-954
33. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16:1104-1109; discussion 1110
  34. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-467
  35. Kleinberg L, Knisely JP, Heitmiller R, et al. Mature survival results with preoperative cisplatin, protracted infusion 5-fluorouracil, and 44-Gy radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:328-334
  36. Carlos AP LWEC, Rupert KS. Principles and practice of radiation oncology. Fourth ed; Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1287
  37. Liao Z, Zhang Z, Jin J, et al. Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1484-1493
  38. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Zahurak M. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993;11:1118-1123

---

*Abstract*

## **Preoperative Concurrent Radiochemotherapy for Locally Advanced Esophageal Cancer: Treatment Outcome and Prognostic Factors**

Haeyoung Kim, M.D.\*, Yong Chan Ahn, M.D.\*, Kwan Min Kim, M.D.<sup>†</sup>, Jhngook Kim, M.D.<sup>†</sup>, Young Mog Shim, M.D.<sup>†</sup> and Young-Hyuck Im, M.D.<sup>†</sup>

Departments of \*Radiation Oncology, <sup>†</sup>Thoracic Surgery, <sup>†</sup>Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** This study reports the results of the use of preoperative concurrent radiochemotherapy (CRCT) for the treatment of locoregionally advanced esophageal cancer.

**Materials and Methods:** From 1998 through 2005, 61 patients with intrathoracic esophageal cancer at stages II-IVB (without distant organ metastasis and presumed to be respectable) received preoperative CRCT. CRCT consisted of radiotherapy (45 Gy /25 fractions /5 weeks) and FP chemotherapy (5-FU 1 g/m<sup>2</sup>/day, days 1-4 and 29-32, Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>/day, days 1 and 29). An esophagectomy was planned in 4~6 weeks after the completion of CRCT.

**Results:** There were two treatment-related deaths. Among the 61 patients, 53 patients underwent surgery and 17 patients achieved a pathological complete response (pCR). The overall survival (OS) rates of all 61 patients at 2 and 5 years were 59.0% and 38.0%, respectively. The rates of OS and disease-free survival (DFS) of the surgically resected patients at 2 and 5 years were 61.6%, 40.1% and 53.3%, 41.8%, respectively. By univariate analysis, achievement of pCR and a clinically uninvolved distant lymph node (cM0) were favorable prognostic factors for OS and DFS. There were 27 patients that experienced a relapse—a locoregional relapse occurred in 5 patients, a distant metastasis occurred in 12 patients and combined failure occurred in 10 patients.

**Conclusion:** The results of the current study are favorable. pCR and an uninvolved distant lymph node were found to be favorable prognostic factors.

---

**Key Words:** Esophageal cancer, Preoperative treatment, Concurrent radio-chemotherapy